

REMARKS/ARGUMENTS

The Examiner thanked for her indication that dependent Claims 14-18 are allowed (Office Action, dated December 12, 2008 (OA), p. 9). By this amendment, Claim 14 has been redrafted in independent form. Furthermore, new independent Claim 29 has been added. Independent Claim 29 is a combination of previously presented Claims 1 and 3 without the optional two sharp peaks at 2θ angles of 5.856 and 6.99°. Support for new independent Claim 29 is found in Example 1 (Spec., p. 3, ll. 24-33; p. 8, l. 25, to 9, l. 2) and Figures 1, 2, and 4.

No new matter has been added.

Renewed claim for benefit under 35 U.S.C. 119

Applicant renews its claim for benefit under 35 U.S.C. 119 of the February 26, 2004, filing date of Czech Republic Application No. PV 2004-292; the July 8, 2004, filing date of Czech Republic Application No. PV 2004-798; and the August 12, 2004, filing date of Czech Republic Application No. PV 2004-880. Certified English translations of the three foreign-filed applications are submitted herewith. The Examiner is asked to reconsider and grant Applicant's claims for benefit of the earlier foreign filing dates for each and every one of the Applicant's claims based on the following list of express support for Applicant's pending claims in the foreign filed applications.

Previously presented Claims 1-3, 6-7, and 25-27, and new Claim 29 find express support at pp. 3-5 of the Specification, Example 1 of the Specification, Figures 1-5, and Claims 1-5 and 10-12 of Czech Republic Application No. PV 2004-292, filed February 26, 2004.

Previously presented Claims 1-2 and 4-7, and 25-28 find express support at pp. 3-5 of the Specification, Examples 1-3 of the Specification, Figures 1-4, and Claims 1-5 and 11-13 of Czech Republic Application No. PV 2004-798, filed July 8, 2004.

Previously presented Claims 1-2 and 7-9 and 25-27 find express support at pp. 3-5 of the Specification, Examples 1-5 of the Specification, Figures 1-2, and Claims 7-9 of Czech Republic Application No. PV 2004-798, filed July 8, 2004.

The Examiner argues that Turchetta (United States Patent Application Publication 2005/0215793, published September 29, 2005) is prior art under 35 U.S.C. 102(e) because the 102(e) date of the reference is April 1, 2004 (OA, p.2). To the contrary, Turchetta is a U.S. Patent Application Publication of U.S. Application 11/068,484, filed February 28, 2005, published under 35 U.S.C. 122(b). Accordingly, Turchetta's 102(e) date is February 28, 2005. On the face of Turchetta, under Related U.S. Application Data, there is listed Provisional application No. 60/558,908, filed April 1, 2004, under 35 U.S.C. 111(b). Turchetta's provisional application is not "(1) an application for patent, published under section 122(b), by another filed in the United States before the invention by applicant for patent or (2) a patent granted on an application for patent by another filed in the United States before the invention by the applicant for patent" as required of prior art under 35 U.S.C. 102(e). Accordingly, Turchetta's 102(e) date is February 28, 2005. All three of Applicant's Czech Republic Applications were foreign-filed prior to Turchetta's 102(e) date of February 28, 2005.

Moreover, Applicant's Claims 1-3, 6-7, and 25-27, and new Claim 29 find express support at pp. 3-5 of the Specification, Example 1 of the Specification, Figures 1-5, and Claims 1-5 and 10-12 of Czech Republic Application No. PV 2004-292, filed February 26, 2004. The earliest filing date of the provisional and/or foreign application related to Turchetta's application for a patent is March 3, 2004, which is after the February 26, 2004, filing date of Applicant's Czech Republic Application No. PV 2004-292. At minimum Applicant's Claims 1-3, 6-7, and 25-27, and new Claim 29 are entitled to benefit of Applicant's February 26, 2004, foreign filing date and antedate Turchetta.

On the other hand, Applicant's Czech Republic Application No. PV 2004-292, filed February 26, 2004, also describes and claims monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in an amorphous form. Therefore, Applicant is entitled to benefit under 35 U.S.C. 119 of the February 26, 2004, filing date for the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in an amorphous form and antedates Turchetta's teaching of sodium risedronate in an amorphous form.

Turchetta is not prior art under 35 U.S.C. 102(e) with respect to any of the subject matter Applicant claims. Accordingly, all rejections under 35 U.S.C. 102 over Turchetta, or under 35 U.S.C. 103 in view of combined prior art including Turchetta, should be withdrawn.

Rejections under 35 U.S.C. 102(e) over Turchetta

Previously presented Claims 1-9 and 25-28 stand rejected under 35 U.S.C. 102(e) over Turchetta (OA, pp. 2-4). Turchetta describes and claims sodium risedronate in amorphous form and pharmaceutical compositions therewith [0001; 0008-0009; 0017; 0020; 0024; Claim 1 and 14]. Applicant's claims to sodium risedronate in amorphous form and pharmaceutical compositions therewith are entitled to benefit of the February 26, 2004, foreign filing date of Applicant's Czech Republic Application No. PV 2004-292.

The only amorphous form of sodium risedronate Turchetta describes is one prepared by a lyophilization process [0001; 0013; 0020; 0024; Claim 2]. The only amorphous form of sodium risedronate Turchetta describes is characterized by the X-ray diffraction spectrum of its Figure 1 [0008; 0017; Claims 1 and 4]. Based on a comparison of the X-ray diffraction spectrum of Turchetta's Figure 1 to the X-ray diffraction spectrum of Applicant's Figures 4, 9 and 10, persons having ordinary skill in the art reasonably would have found that the amorphous form of sodium risedronate characterized by Turchetta's Figure 1 is not the same or substantially the same as the amorphous form of sodium risedronate characterized by Applicant's Figures 4, 9, and 10. Turchetta's Figure 1 does not have a characteristic broad

obtuse peak at 2θ angles ranging from 15 to 25° as Applicant's Claims 1 and 3 require.

Turchetta's Figure 1 does not have two sharp peaks at 2θ angles ranging of 5.856 and 6.99° as Applicant's Claims 1, 4, and 5 require. Moreover, nothing in Turchetta would have led persons having ordinary skill in the art to believe that other amorphous forms, including semicrystalline forms, of sodium risedronate exist.

The amorphous forms of sodium risedronate Applicant claims are further characterized by Raman spectrum and NMR spectrum. See Applicant's Claims 3 and 5. Turchetta's only amorphous form is characterized exclusively by the X-ray diffraction spectrum of its Figure 1. To the extent Turchetta's amorphous form of sodium risedronate is not sufficiently characterized by the X-ray diffraction spectrum of its Figure 1 for persons having ordinary skill in the art to absolutely distinguish its amorphous form from other amorphous forms, Turchetta's disclosure does not provide an adequate written description of the amorphous form of sodium risedronate it describes and claims and would not have enabled persons having ordinary skill in the art to make and use the invention it describes and claims. To anticipate a claimed invention, a prior art reference must describe the claimed subject matter in a manner sufficient to allow persons having ordinary skill to understand what is claimed and compare it to the subject matter an applicant claims. *Chester v. Miller*, 906 F.2d 1574, 1576 n.2 (Fed. Cir. 1990) ("To be prior art under section 102(b), the reference must put the anticipating subject matter . . . into the possession of the public . . ."). To anticipate a claimed invention, a prior art reference must enable one skilled in the art to make the subject matter Applicant claims without undue experimentation. *Impax Labs., Inc. v. Avaentis Pharm. Inc.*, 88 USPQ2d 1381, ____ Fed. Cir. 2008). Nevertheless, Applicant suggests that Turchetta's amorphous form of sodium risedronate is sufficiently characterized by the X-ray diffraction spectrum of its Figure 1 for persons having ordinary skill in the art to reasonably distinguish its amorphous form from the amorphous forms Applicant claims.

Nevertheless, the Examiner argues that persons having ordinary skill in the art reasonably would have expected that whatever differences exist between the amorphous form described by Turchetta and the amorphous forms Applicant claims would disappear “since the amorphous form would no longer exist in solution, or after granulation, compaction or tableting process, as it is well known in the art that such process(es) would lead to alteration of the form” (OA, pp. 2-3). With all due respect to the Examiner’s argument, Applicant’s are claiming the amorphous form defined by Applicant’s claims and pharmaceutical formulations comprising the amorphous form defined by Applicant’s claims. Applicant will refrain from telling others what to do with something different.

The Examiner argues that Applicant has not provided any objective evidence that Turchetta’s amorphous form differs from Applicant’s claimed amorphous form. To the contrary, Applicant has provided X-ray diffraction spectrum, Raman spectrum, and NMR spectrum for the claimed amorphous forms. If any disclosure of record insufficiently describes its amorphous form for purposes of comparison and lacks comparative evidence, it is Turchetta’s disclosure. To the extent Applicant is able to directly compare data, the comparative X-ray diffraction spectra reasonably establish that Turchetta’s amorphous form is not an amorphous form Applicant claims.

The Examiner argues that comparative X-ray diffraction patterns are not sufficient to distinguish polymorphs of the same salt (OA, pp. 3-4). If the Examiner is correct, then Turchetta does not provide a written description or an enabling disclosure of the amorphous form it describes which is sufficient to allow persons having ordinary skill in the art to compare its amorphous form to other amorphous forms of the same compound. Without an adequate disclosure under 35 U.S.C. 112, 1st ¶, Turchetta is not properly applied as prior art against the subject matter Applicant claims. Moreover, the evidence the Examiner’s relies upon to generally show that X-ray diffraction patterns of some other compounds may differ

does not establish that the X-ray diffraction patterns of sodium risedronate of record are insufficient to distinguish between distinct amorphous forms thereof. To the contrary, Applicant and Turchetta both suggest that their X-ray diffraction patterns can and do distinguish one polymorph from another. Furthermore, in this case the X-ray diffraction patterns of the amorphous forms Applicant claims are so markedly distinct from the X-ray diffraction pattern of Turchetta's Figure 1 that persons having ordinary skill in the art reasonably would find that the prior art polymorph is distinct from those Applicant claims.

The PTO has the burden to establish the factual basis for rejections under 35 U.S.C. 102 and 103. *In re Piasecki*, 745 F.2d 1468, 1472 (Fed. Cir. 1984). The Examiner has the initial burden to explain why it doubts the truth or accuracy of statements made in Applicant's Specification and to back up its assertions with evidence and reasoning. *In re Marzocchi*, 439 F.2d 220, 223-224 (CCPA 1974). The Examiner must provide a reasonable basis for questioning an applicant's written description, enablement, and operability. Applicant's description of the invention is to be presumed accurate and enabling, and the claimed invention is to be presumed operative, unless the Examiner shows otherwise. *In re Marzocchi*, 439 F.2d at 224.

Rejections of Claims 1-9 and 25-28 under 35 U.S.C. 103

Claims 1-9 and 25-28 stand rejected under 35 U.S.C. 103 over Cazer and Turchetta in view of Brittain, Treifall and Muzaffar (OA, p. 4). The PTO relies on Cazer, Brittain, Treifall and Muzaffar to establish that (1) crystalline hydrate forms of sodium risedronate are known, and (2) persons having ordinary skill in the art reasonably would have understood that amorphous forms of crystalline forms of the same compounds are known to exist. The Examiner well understands that Applicant is not claiming a crystalline hydrate form (OA, p. 5, first full ¶). Because Applicant has perfected its claim for benefit under 35 U.S.C. 119, Turchetta either is not prior art to the amorphous forms Applicant claims and/or does not

describe or reasonably suggest the amorphous forms Applicant claims.. The likelihood that an amorphous form of sodium risedronate exists is not enough to describe the specific amorphous forms Applicant claims and to enable a person having ordinary skill in the art to make and use them, especially where, as here, Applicant has identified and claims at least two distinct amorphous forms of sodium risedronate, and the art of record, i.e., Turchetta, indicates that at least one other distinct amorphous form exists.

The art the PTO relies upon merely invites experimentation. An invitation to experiment with no guidance, direction or reasonable expectation of success is not a proper basis for concluding obviousness. *In re O'Farrell*, 853 F.2d 894, 903 (Fed. Cir. 1988).

The PTO denounces Applicant's showing that Applicant's claimed amorphous forms have unexpected stability when compared to known crystalline forms of the same compound. In that light, the PTO should reexamine its prima facie case for obviousness. Based on a mere suspicion that an amorphous form of sodium risedronate exists, the Examiner makes a case for obviousness. In response, Applicant has shown that certain amorphous forms of sodium risedronate are unexpectedly more stable than the crystalline hydrate forms recognized in the art. It would appear to a person having ordinary skill in the art that Applicant's showing of unexpected results is no less pertinent to the issue of obviousness or less commensurate in scope than the prior art basis for suspecting that amorphous forms exist. Moreover, persons having ordinary skill in the art reasonably would have suspected that known crystalline hydrate forms are more stable than unknown amorphous forms of the same compound.

Finally, the PTO adds supposition to speculation as its foundation for concluding obviousness (OA, pp. 5-6). The fact is that the prior art of record did not recognize that multiple amorphous forms of sodium risedronate exist, did not know they were stable, did not know they were more stable than known crystalline hydrate forms, did not know how to

make them, and did not know that they contain water in amounts less than the known crystalline hydrate forms.

The PTO's application of hindsight has opened a Pandora's Box of impropriety. All the Examiner's rejections of Applicant's claims over art should be withdrawn.

Rejection of Claims 25-27 under 35 U.S.C. 112, 1st ¶

Claims 25-27 stand rejected under 35 U.S.C. 112, 1st ¶, for noncompliance with its written description and enablement requirements. The rejections are improper and should be withdrawn.

The Examiner is concerned that Applicant's Specification does not describe, and would not have enabled persons having ordinary skill in the art to make and use, the pharmaceutical formulations of Claims 25-27 comprising the amorphous form of Claim 1. In response to the Examiner's criticism of the written description of the subject matter Applicant claims in the Specification, Applicant emphasizes that there express antecedent basis for the amorphous forms of Claims 25-27 in the Specification. Persons having ordinary skill in the art would not have doubted that Applicant both conceived of the invention of Claims 25-27 and recognized the stability of the claimed amorphous forms in pharmaceutical formulations in light of the teachings and examples in Applicant's Specification. To satisfy the written description requirement of 35 U.S.C. 112, 1st ¶, Applicant's Specification must convey with reasonable clarity to persons having ordinary skill in the art that Applicant was in possession of the claimed invention. *Vas-Cath Inc. v. Mahurkar*, 935 F.2d 1555, 1563-64 (Fed. Cir. 1991). A specification may, within the meaning of 35 U.S.C. § 112 ¶ 1, contain a written description of a broadly claimed invention without describing all that the claim encompasses. *Utter v. Hiraga*, 845 F.2d 993, 998 (Fed. Cir. 1988).

The Examiner's rejection for lack of enablement raises an entirely different issue. Here, the Examiner argues that persons having ordinary skill in the art well understood that

amorphous forms of pharmaceutically active compounds are likely to undergo transformation when making and using pharmaceutical formulations therewith (OA, pp. 6-7). Therefore, the Examiner argues that Applicant's Specification would not have enabled persons having ordinary skill in the art to make and use the full scope of the claimed pharmaceutical formulations, i.e., to select the carriers, formulation procedures, and amounts effective to retain the amorphous forms of Claim 1 in the pharmaceutical formulations claimed.

First, Applicant's Specification informs persons having ordinary skill in the art how to make and use pharmaceutical formulations including the claimed amorphous forms and shows that the claimed amorphous forms are more soluble in hydrochloric acid and water (Examples 10 and 11) and thus have greater bioavailability than the pentahydrate form of sodium risedronate (Spec., p. 6, l. 1, to p. 7, l. 21). The declaration of record supports the statements made in the Specification.

Applicant claims pharmaceutical formulations comprising an amorphous form of Claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable carrier (Claim 25), wherein the carrier is a combination of mannitol and microcrystalline cellulose in tablet form (Claim 26), and comprising 5 to 35 mg of the amorphous form of sodium risedronate (Claim 27). The Specification teaches that the amorphous forms may be compressed with a mixture of mannitol and microcrystalline cellulose and that the combination has exceptional stability (Spec., p. 6). The Examiner has not explained why that teaching is nonenabling. Moreover, *In re Angstadt*, 537 F.2d 498 (CCPA 1976), instructs at 504 (emphasis added):

Applicants have *enabled* those in the art to see . . . a real possibility. . . . Without undue experimentation or effort or expense the combinations which do not work will readily be discovered and, of course, nobody will use them and the claims do not cover them. The dissent wants appellants to make everything predictable in advance, which is impracticable and unreasonable.

Applicant is not claiming a process of treating patients in need with the amorphous forms. Applicant is claiming the amorphous form and pharmaceutical formulations including

Application No. 10/590,694
Reply to Office Action of December 12, 2008

the amorphous form of Claim 1. If, during formulation, the amorphous form is transformed into a different polymorph of the same compound, the pharmaceutical formulation including the transformed material is not covered by Applicant's Claims 25-27. Accordingly, the Examiner should not maintain the rejections of Claims 25-27 under 35 U.S.C. 112, 1st ¶.

For the reasons stated, Applicant's claims are patentable over the applied art, patentable over the applied prior art, supported by a Specification which describes and enables the subject matter Applicant claims, and are allowable. Early indication of allowance is requested.

Respectfully submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.
Norman F. Oblon



Richard L. Treanor
Attorney of Record
Registration No. 36,379

Customer Number

22850

Tel: (703) 413-3000
Fax: (703) 413 -2220
(OSMMN 08/07)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
Zentiva, a. s., Praha, CZ

podal(i) dne 26.2.2004

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2004-292

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky,



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



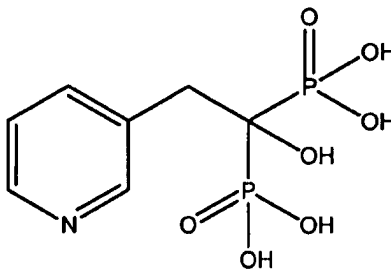
V dne 6.1.2005



AMORFNÍ FORMA RISEDRONÁTU MONOSODNÉHO

Oblast techniky

Vynález se týká nové amorfnní formy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové (vzorec I)



I

a způsobu její výroby.

Dosavadní stav techniky

Geminální bisfosfonáty, jako například soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (RISEDRONÁT) nebo 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (ALENDRONÁT) jsou již delší čas používány k léčbě nemocí kostí a k úpravě metabolismu vápníku.

Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethylidenu s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolyze vzniklých intermediátů. Obecná metoda této přípravy bisfosfonových kyselin byla uvedena v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Příprava risedronátu byla uvedena v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfonové kyseliny jsou používány ve formě různých netoxických a farmaceuticky akceptovatelných esterů, solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin a jejich různých

hydrátů. Forma substance může mít zásadní vliv na její rozpustnost a její biologickou dostupnost. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá sůl.

3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina je používána zejména ve formě monosodné soli (RISEDRONÁT SODNÝ). Tato sůl, podobně jako řada dalších geminálních bisfosfonových kyselin a jejich solí, je schopna tvořit hydráty. Dosud byla popsána bezvodá krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v přihlášce WO 0156983 A2 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

Pentahemihydrát je připravován vytvořením suspenze kyseliny risedronové ve vodě při asi 60 °C, úpravou pH suspenze na 4,5 až 5 hydroxidem sodným, přidáním isopropanolu k vytvořenému roztoku při stejné teplotě, a postupné chlazení vzniklé suspenze. Pro vytvoření čistého hemipentahydrátu je důležitá teplota vzniku prvních krystalů, kterou je nejvýhodnější udržovat mezi 50 až 70 °C.

Léková forma obsahující monohydrát, popsaná v přihlášce WO 0156983, tedy nutně přijímá z okolí vodu a mění své složení. Toto pak může být významným zdrojem nestability této formy.

V patentu CZ 293349 jsou popsány vyšší hydráty monosodné di- a tri-sodné soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny. Ukázalo se, že tyto soli nepřibírají další vodu z ovzduší, a lze předpokládat, že kompozice s nimi bude stabilnější než s dříve popsanou směsí mono- a pentahemihydrátu monosodné soli. Mimo jiné je tu popsána forma monosodné soli pentahydrátu. Pentahydrát je jedno z alternativních řešení k dříve popsanému hemipentahydrátu. Je stabilní zejména ve vlhkém prostředí. Tento hydrát byl připraven z roztoku monosodné soli ve vodě, který se při teplotě 80 °C vlije do isopropanolu zchlazeného na -7 až -10 °C.

Jiné řešení je popsáno v patentové přihlášce WO 03/086355. Struktura dříve známého hemipentahydrátu zde byla označena jako polymorf A. Nová krystalická forma B, uvedená v této přihlášce, je monohydrát, na rozdíl od dříve známého monohydrátu je stabilní za normálních podmínek. Ve vynálezu se dále definují další krystalické formy C až H.

Postupy přípravy jednotlivých forem spočívají buď ve varu suspenze kyseliny risedronové v roztoku hydroxidu sodného ve směsi voda - organické rozpouštědlo, nebo v zahřívání monosodné soli na teplotu 100 až 200 °C, nebo v dlouhodobém vystavení soli vlhké atmosféře.

Všechny dosud popsané formy monosodné soli kyseliny risedronové byly krystalické. V mnoha případech týkajících se farmaceuticky účinných látek se však ukazuje, že amorfni forma je lépe biologicky dostupná. Protože je u solí bisfosfonových kyselin obecně velmi nízká biologická dostupnost - organismus obvykle využije okolo 1 % celkové hmoty užitě účinné látky - je žádoucí najít takové formy, u kterých by byl tento užítokovaný podíl vyšší.

Předkládaný vynález se proto zabývá novou amorfni formou monosodné soli kyseliny risedronové. (též risedronátu sodného).

Podstata vynálezu

V popisu vynálezu je pro látku, které se vynález týká – amorfni monosodnou sůl kyseliny risedronové – použito označení amorfni risedronát

Předmětem vynálezu je nová amorfni forma risedronátu. Ukázalo se, že tato forma je stabilní při běžných podmínkách a je vhodná pro přípravu léčkové formy. Amorfni forma risedronátu může obsahovat 0 až 7 % vody. Ve výhodném provedení obsahuje 4 až 7 %, kdy je látka stabilnější i ve vlhkém prostředí.

Amorfni forma je dobře charakterizována RTG difraktogramem, kde nejsou pozorovatelní žádné charakteristiky krystalické fáze ve formě ostrých maxim. U ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spekter a Ramanových spekter jsou pozorovatelné rozšířené linie, způsobené neexistencí preferenční orientace molekul v amorfni formě. Zejména je látka podle vynálezu charakterizována pásy 3084, 2936, 1633, 1051 a 120 cm^{-1} v Ramanově spektru a rozšířenými pásy 139, 125, 75 a 37 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.

Amorfni formu lze připravit zahříváním krystalického pentahydrátu risedronátu na teplotu vyšší než 60 °C po dobu několika hodin, zejména na teplotu 60 až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin. Výhodné je zahřívání na teplotu 100 až 140 °C, zvláště výhodné pak při 130 °C.

Obsah vody v amorfni formě risedronátu sodného se stanovuje metodou TGA a závisí na délce a teplotě sušení a nemá vliv na změnu charakteristických spekter látky.

Dalším aspektem vynálezu je léčková forma s obsahem amorfniho risedronátu.

Preferovaná léčková forma k využití amorfniho risedronátu je orální, speciálně ve formě tablet. Kromě účinné látky jsou pro výrobu tablety použita vhodná ředidla, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky.

Mimořádně vhodnou kombinací je přímo tabletovatelná směs, kde funkci ředidla vykonává směs látek manitol a mikrokrystalická celulóza. Tato kombinace prokazuje mimořádnou stabilitu, zejména ve vlhkém prostředí.

Léčková forma může obsahovat 5 až 35 mg účinné látky, vztaženo na čistou kyselinu risedronovou. Výhodná forma je 5 mg pro podávání jedenkrát denně a 35 mg forma pro podávání jedenkrát týdně.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje Ramanovo spektrum amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 2 představuje ^{13}C CP MAS NMR spektrum amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 3 představuje ^{31}P CP MAS NMR spektrum amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 4 představuje RTG difraktogram amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 5 znázorňuje výsledek termogravimetrické analýzy amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

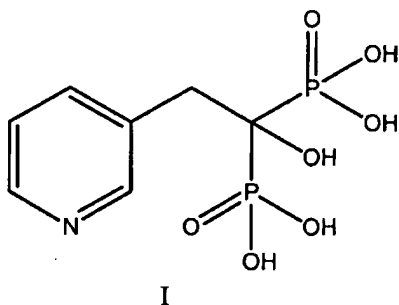
Postup přípravy amorfni formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 130 °C po dobu 5 hodin. Bylo získáno 8,46 g amorfni formy risedronátu sodného, který byl

charakterizován RTG práškovou difrakcí (obrázek 4), ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry (obrázek 2 a 3) a Ramanovými spektry (obrázek 1) a TGA (termogravimetrickou analýzou) (obrázek 5), podle níž připravený amorfni risedronát obsahoval 4,7 % vody.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v amorfní formě.
2. Látka v amorfní formě podle nároku 1, charakterizovaná RTG difrakcí bez ostrých píků.
3. Látka v amorfní formě podle nároku 1, charakterizovaná pásy 3084, 2936, 1633, 1051 a 120 cm^{-1} v Ramanově spektru a rozšířenými pásy 139, 125, 75 a 37 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.
4. Látka v amorfní formě podle nároku 1, 2 nebo 3, charakterizovaná obsahem vody v množství 0 až 7 % hmotnostních, která nemá vliv na amorfní charakter látky.
5. Látka v amorfní formě podle nároku 4, mající obsah vody 4 až 7 % hmotnostních.
6. Způsob přípravy látky v amorfní formě podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová vzorce I



v krystalické formě zahřívá na teplotu 60 až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin.

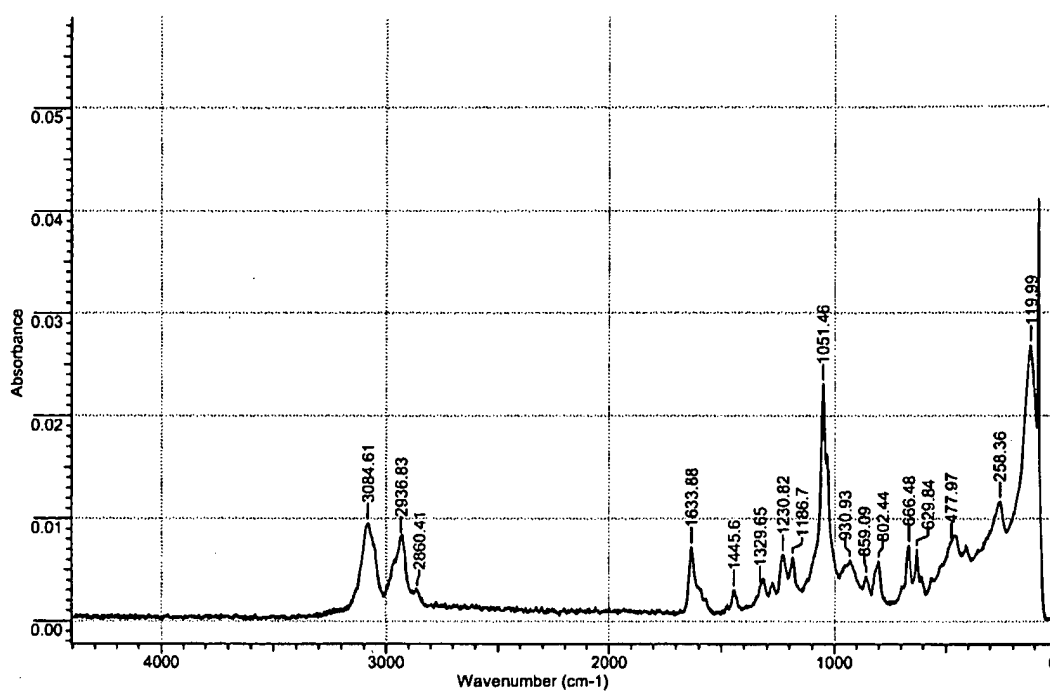
7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se použije krystalická látka vzorce I ve formě pentahydrátu.
8. Způsob podle nároku 6 nebo 7, vyznačující se tím, že se krystalická forma látky vzorce I zahřívá na teplotu 120 až 140 °C.

9. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se pentahydrát látky vzorce I zahřívá na 130 °C pod dobu 4 až 8 hodin.
10. Léková forma, vyznačující se tím, že obsahuje látku v amorfní formě podle nároku 1 a alespoň jednu další farmaceuticky využitelnou látku.
11. Léková forma podle nároku 10, vyznačující se tím, že se jedná o tabletu obsahující kombinaci látek manitol a mikrokrytalická celulóza.
12. Léková forma podle nároku 10 nebo 11, vyznačující se tím, že obsahuje 5 nebo 35 mg účinné látky.

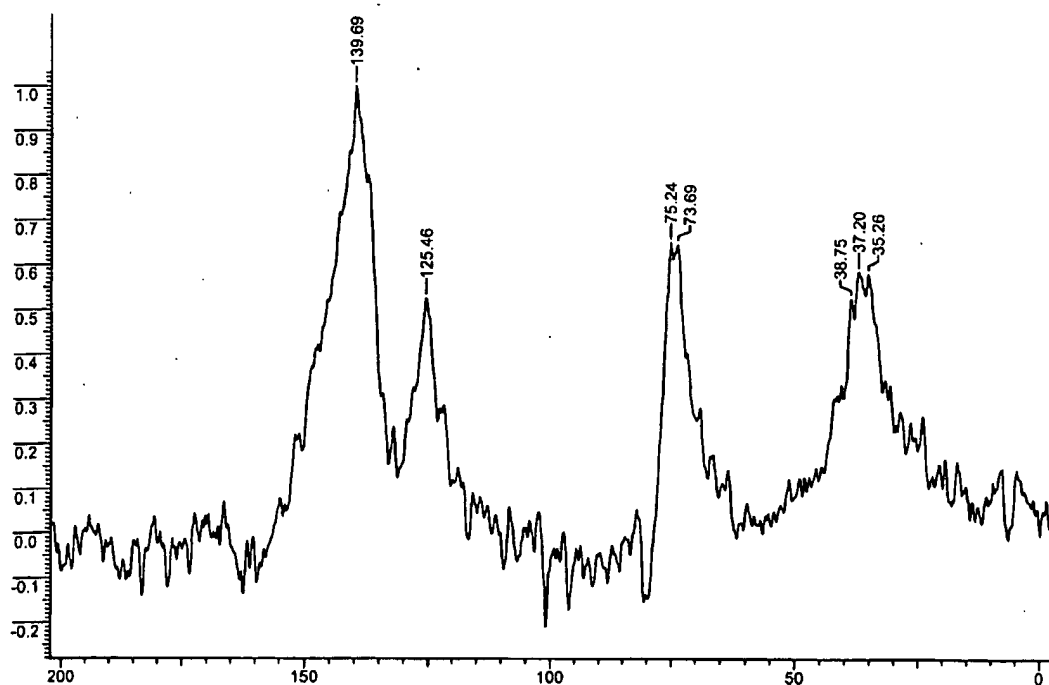
Anotace

Název vynálezu: Amorfní forma risedronátu monosodného

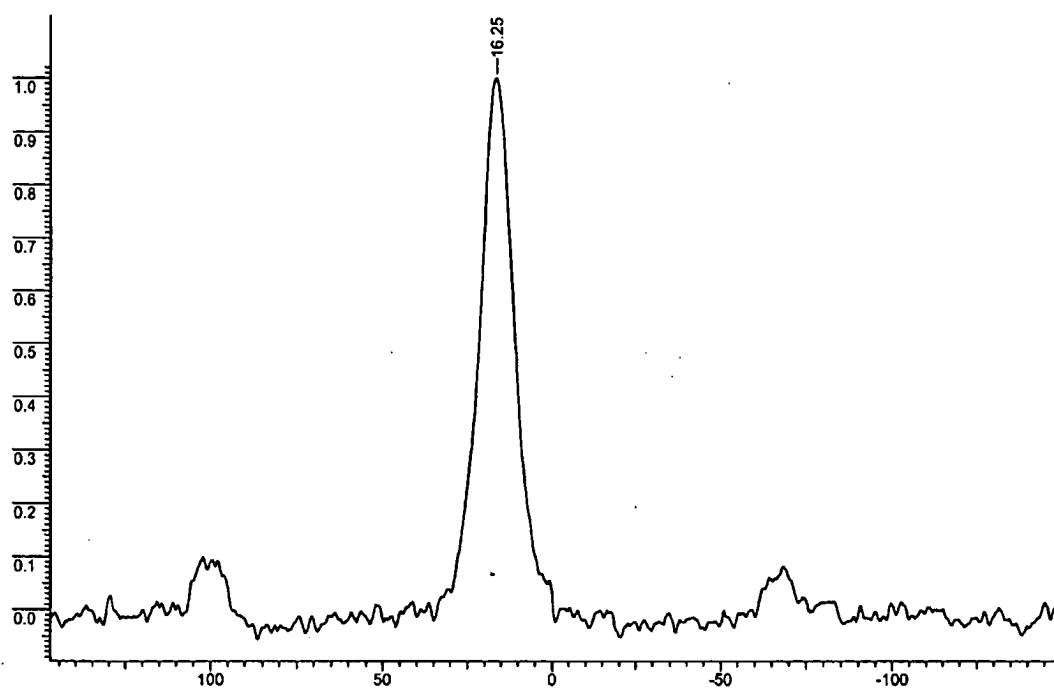
Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v amorfní formě, způsob její přípravy a léčková forma.



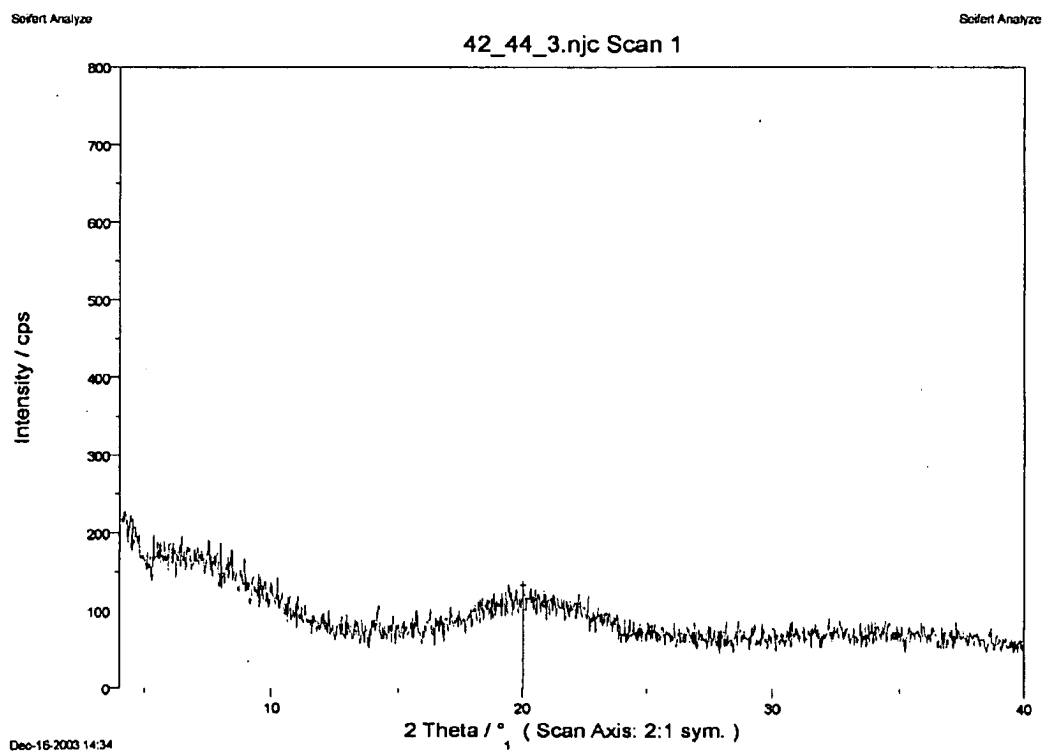
Obr. 1 Ramanovo spektrum amorfni formy risedronátu sodného



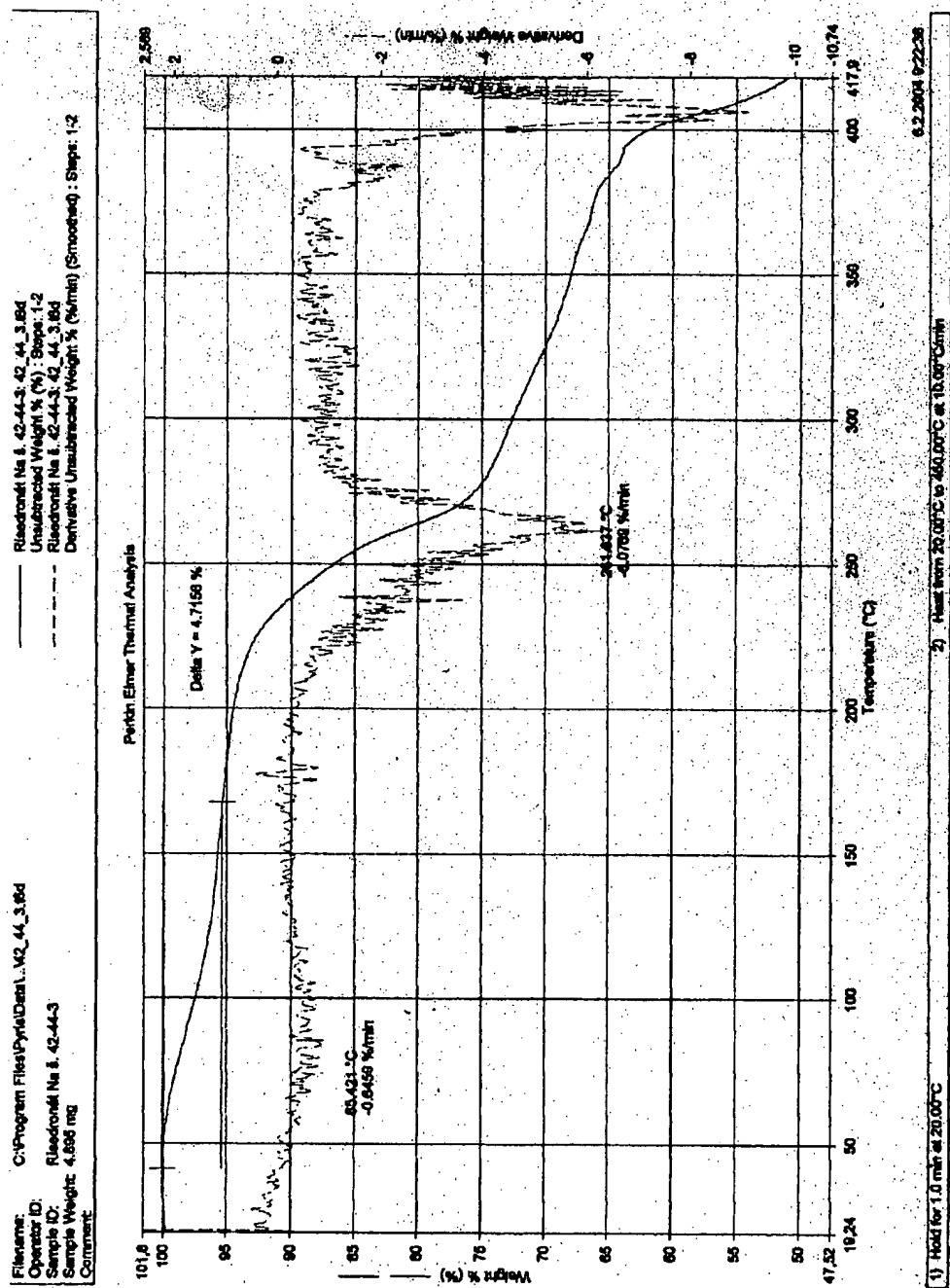
Obr. 2 ¹³C CP MAS NMR vzorku amorfni formy risedronátu sodného



Obr. 3 ^{31}P CP MAS NMR vzorku amorfni formy risedronátu sodného



Obr. 4 X-Ray vzorku amorfni formy risedronátu sodného



Obr. 5

TGA analýza vzorku amorfni formy risedronátu sodného

CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

certifies herewith that
Zentiva, a.s., Praha, CZ

filed on February 26, 2004

an application of the invention – file No. PV 2004-292

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

(Round stamp:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

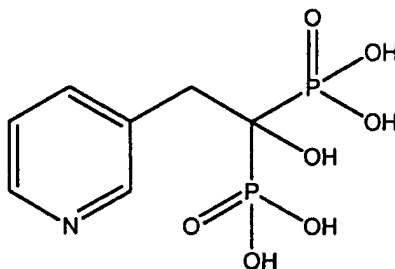
6

Prague, January 6, 2005

AMORPHOUS FORM OF RISEDRONATE MONOSODIUM

Technical Field

The invention concerns a new amorphous form of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (formula I)



I

and a method of its preparation.

Background Art

Geminal bisphosphonates, such as for example salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (RISEDRONATE) or 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid (ALENDRONATE) have been used for already some time to treat bone diseases and for management of the metabolism of calcium.

Preparation of risedronic acid consists in the reaction of 3-pyridylacetic acid with phosphorous acid and phosphorus trichloride and subsequent hydrolysis of the resulting intermediates. A general method of this preparation of bisphosphonic acids was presented in JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) of Nissan Chemical Industries and in the article of W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Preparation of risedronate was presented in EP 186405 (1986) of Procter & Gamble.

Bisphosphonic acids are used in the form of various nontoxic and pharmaceutically acceptable esters, salts of alkali metals and alkaline-earth metals and their various hydrates.

The form of the substance can have fundamental influence on its solubility and biological availability. The sodium and calcium salts are the preferred forms of risedronate.

3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid is used especially in the form of its monosodium salt (SODIUM RISEDRONATE). This salt, like a number of geminal bisphosphonic acids and their salts, can form hydrates. So far, anhydrous crystalline form of monosodium 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate, its monohydrate and pentahemihydrate have been described, namely in Procter & Gamble's application WO 0156983 A2. Of the two mentioned hydrates, only the pentahemihydrate form is thermodynamically stable. The monohydrate spontaneously transforms to the stable pentahemihydrate.

The pentahemihydrate is prepared by forming a suspension of risedronic acid in water at about 60 °C, adjusting the pH of the suspension to 4.5 to 5 with sodium hydroxide, adding isopropanol to the resulting solution at the same temperature, and by gradually cooling the resulting suspension. The temperature of formation of first crystals is important for producing pure pentahemihydrate, which is most preferably maintained at between 50 to 70 °C.

The monohydrate containing formulation, described in application WO 0156983, therefore, necessarily absorbs water from the environment and changes its composition. This can be a significant source of instability of this form.

CZ patent 293349 describes higher hydrates of the monosodium, di-sodium and tri-sodium salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid. It has turned out that these salts do not take in any additional water from the air and it can be assumed that a composition comprising them will be more stable than that comprising the earlier-described mixture of the monosodium salt mono- and pentahemihydrates. The pentahydrate form of the monosodium salt is described therein, inter alia. The pentahydrate is one of alternative solutions to the earlier-described hemipentahydrate. It is stable especially in the wet environment. This hydrate was prepared from a solution of the monosodium salt in water, which is poured at 80 °C into isopropanol, cooled to -7 to -10 °C.

Another solution is described in patent application WO 03/086355. The structure of the earlier-known hemipentahydrate was designated as polymorph A therein. The new crystalline

form B, disclosed in this application, is the monohydrate; contrary to the earlier-known monohydrate, it is stable at normal conditions. In the invention, further crystalline forms C through H are also defined.

Methods of preparation of individual forms consist either in boiling a suspension of risedronic acid in a solution of sodium hydroxide in a mixture water-organic solvent, or in heating the monosodium salt to 100 to 200 °C, or in exposing the salt to wet atmosphere for longer periods of time.

All forms of the monosodium salt of risedronic acid, described so far, have been crystalline. However, it turns out in many cases relating to pharmaceutically active substances that an amorphous form is biologically more available. Because biological availability of salts of bisphosphonic acids is generally very low – the organism usually makes use of about 1 % of the total mass of the used active substance – it is desirable to find such forms that would have a larger utilizable portion.

The present invention, therefore, concerns a new amorphous form of the monosodium salt of risedronic acid (or risedronate sodium).

Disclosure of Invention

The substance to which this invention relates – amorphous monosodium salt of risedronic acid – is termed amorphous risedronate throughout the specification.

The invention consists in a new amorphous form of risedronate. It has turned out that this form is stable at normal conditions and that it is suitable for preparation of a pharmaceutical formulation. The amorphous form of risedronate can contain 0 to 7 % of water. In a preferred embodiment it contains 4 to 7 % of water, where the substance is more stable also in the wet environment.

The amorphous form is well characterized by the X-ray diffraction pattern, where one cannot observe any characteristics of the crystalline phase in the form of sharp maximums. The ^{13}C and ^{31}P of CP MAS NMR spectra and Raman spectra show observable expanded lines, caused by non-existence of preferential orientation of molecules in the amorphous form. The

substance according to the invention is characterized especially by bands at 3084, 2936, 1633, 1051 and 120 cm^{-1} in the Raman spectrum and by expanded bands at 139, 125, 75 and 37 ppm in the ^{13}C CP MAS NMR spectrum.

The amorphous form can be prepared by heating crystalline risedronate pentahydrate at a temperature above 60 °C for several hours, especially at 60 to 200 °C for 1 to 48 hours. It is preferable to heat at 100 to 140 °C, more preferably at 130 °C.

The content of water in the amorphous form of risedronate sodium is determined by the TGA method and it depends on the length and temperature of drying and it does not have any influence on changes of characteristic spectra of the substance.

Another aspect of the invention includes a pharmaceutical formulation containing amorphous risedronate.

Preferred forms for utilization of amorphous risedronate are oral formulations, especially in the form of tablets. Besides the active substance, suitable diluents, binders, disintegrants and glidants are used to prepare the tablet.

A composition that can be directly compressed is an extraordinarily advantageous combination, where a mixture of mannitol and microcrystalline cellulose plays the role of the diluent. This combination displays exceptional stability, especially in the wet environment.

A dosage form can contain 5 to 35 mg of the active substance, based on pure risedronic acid. Forms of 5 mg for once-a-day administration and 35 mg for once-a-week administration are the preferable ones.

Brief Description of Drawings

Figure 1 presents the Raman spectrum of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 2 presents the ^{13}C CP MAS NMR spectrum of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 3 presents the ^{31}P CP MAS NMR spectrum of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 4 presents the X-ray diffraction pattern of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 5 presents the result of thermogravimetric analysis of amorphous risedronate according to the invention.

Examples

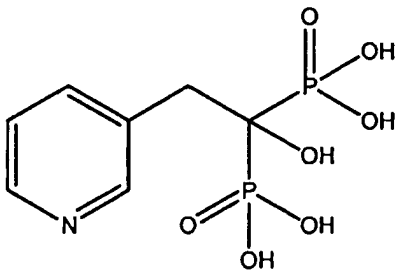
Example 1

A method of preparation of the amorphous form of risedronate sodium:

10 g of crystalline form of risedronate pentahydrate (according to CZ 293349) was dried at 130 °C for 5 hours. 8.46 g of the amorphous form of risedronate sodium was obtained, which was characterized with X-ray powder diffraction (Figure 4), ^{13}C and ^{31}P CP MAS NMR spectra (Figures 2 and 3) and Raman spectra (Figure 1) and TGA (thermogravimetric analysis) (Figure 5), according to which the prepared amorphous risedronate contained 4.7 % of water.

C L A I M S

1. The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in an amorphous form.
2. The substance in the amorphous form according to claim 1, characterized by the X-ray diffraction pattern without sharp peaks.
3. The substance in the amorphous form according to claim 1, characterized by bands at 3084, 2936, 1633, 1051 and 120 cm^{-1} in the Raman spectrum and by expanded bands at 139, 125, 75 and 37 ppm in the ^{13}C CP MAS NMR spectrum.
4. The substance in the amorphous form according to claim 1, 2 or 3, characterized by a water content of 0 to 7 % by weight, which does not have any influence on the amorphous character of the substance.
5. The substance in the amorphous form according to claim 4, having the water content of 4 to 7 % by weight.
6. A method of preparation of the substance in the amorphous form according to any of claims 1 through 5, characterized in that 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid of formula I



I

in the crystalline form is heated at 60 to 200 °C for 1 to 48 hours.

7. The method according to claim 6, characterized in that the crystalline substance of formula I is used in the form of pentahydrate.

8. The method according to claim 6 or 7, characterized in that the crystalline substance of formula I is heated at 120 to 140 °C.
9. The method according to claim 7, characterized in that the pentahydrate of the substance of formula I is heated at 130 °C for 4 to 8 hours.
10. A pharmaceutical formulation, characterized in that it contains the substance in the amorphous form according to claim 1 and at least one other pharmaceutically utilizable substance.
11. The pharmaceutical formulation according to claim 10, characterized in that it is a tablet containing a combination of mannitol and microcrystalline cellulose.
12. The pharmaceutical formulation according to claim 10 or 11, characterized in that it contains 5 or 35 mg of the active substance.

Abstract

Title of Invention: Amorphous form of risedronate monosodium

The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in the amorphous form, a method of preparation and a pharmaceutical formulation.

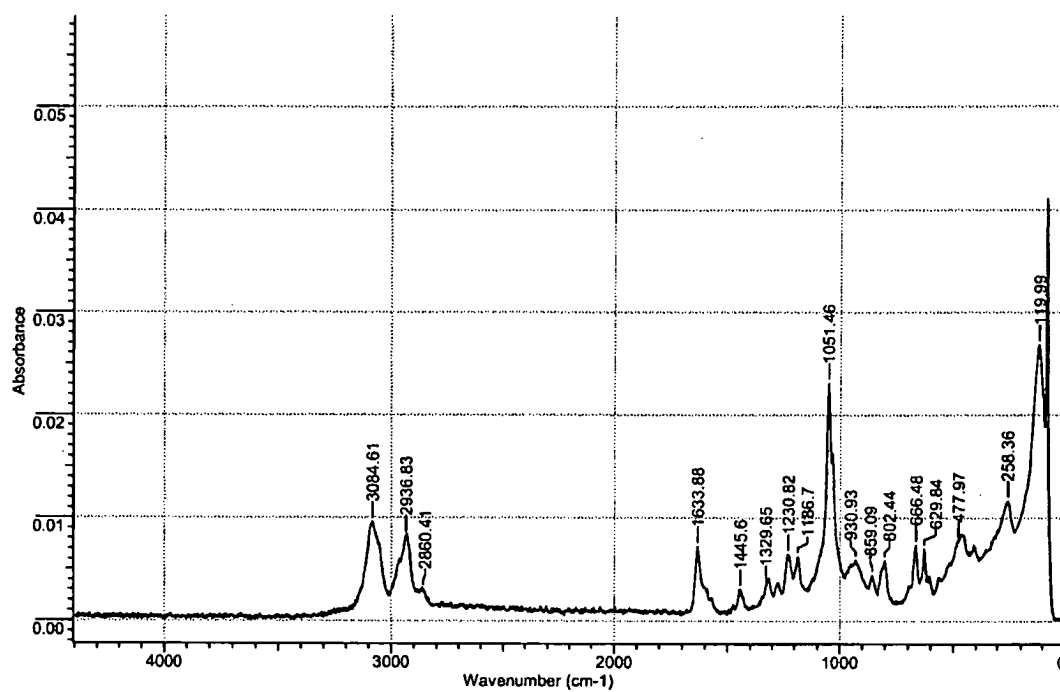


Figure 1. Raman spectrum of the amorphous form of risedronate sodium

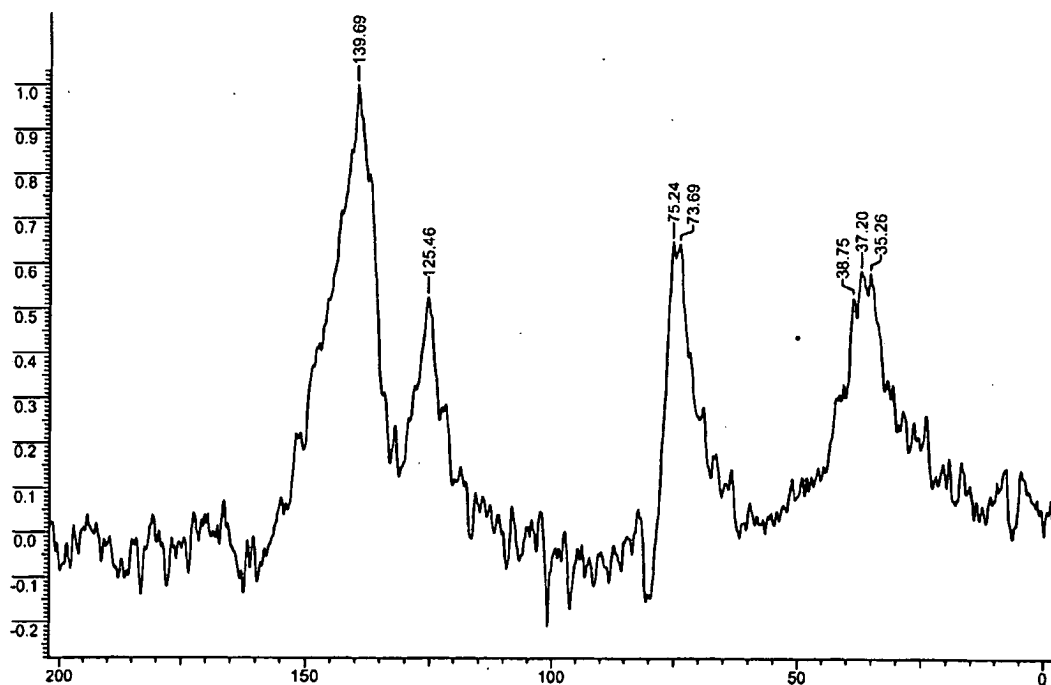


Figure 2. ¹³C CP MAS NMR of a sample of the amorphous form of risedronate sodium

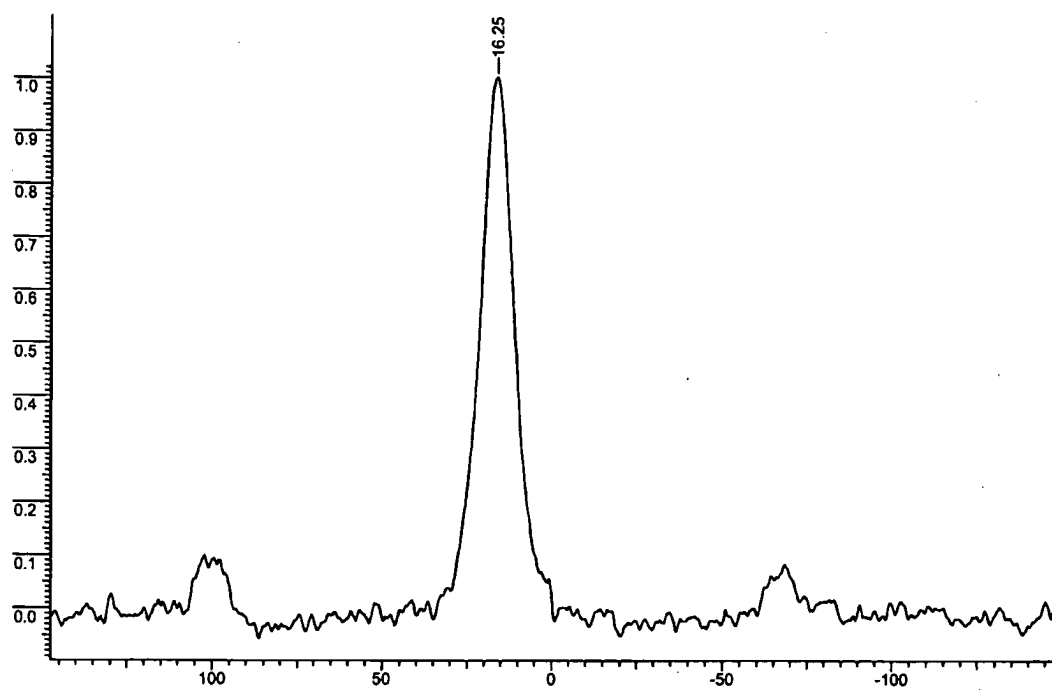


Figure 3. ^{31}P CP MAS NMR of a sample of the amorphous form of risedronate sodium

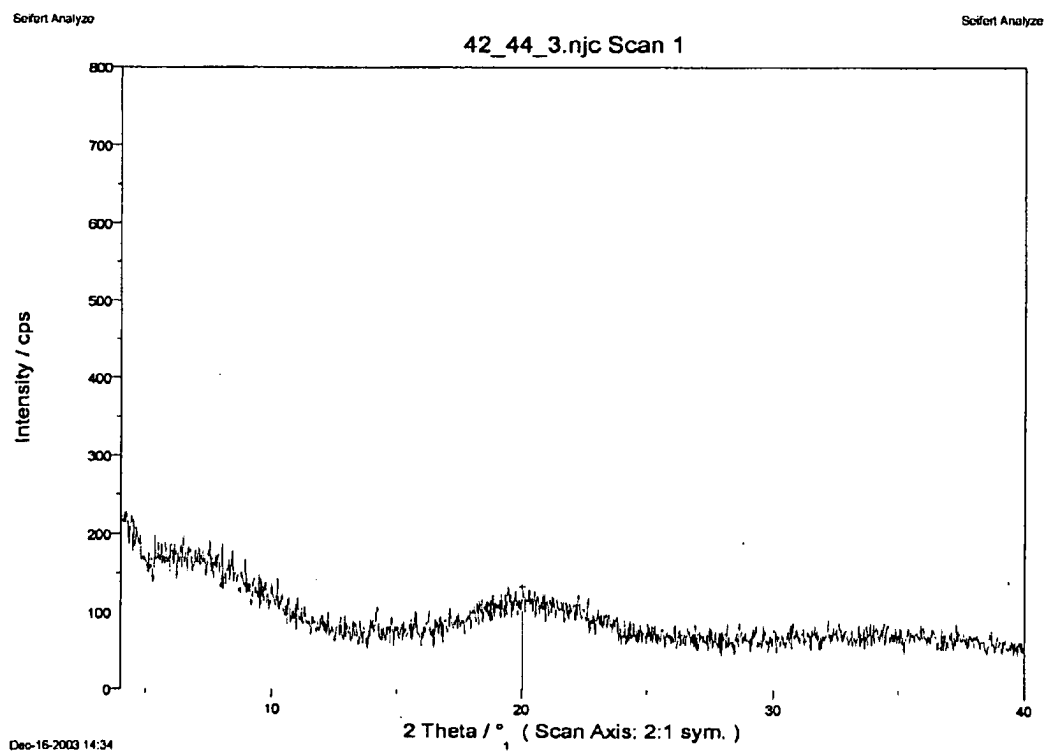


Figure 4. X-Ray of a sample of the amorphous form of risedronate sodium

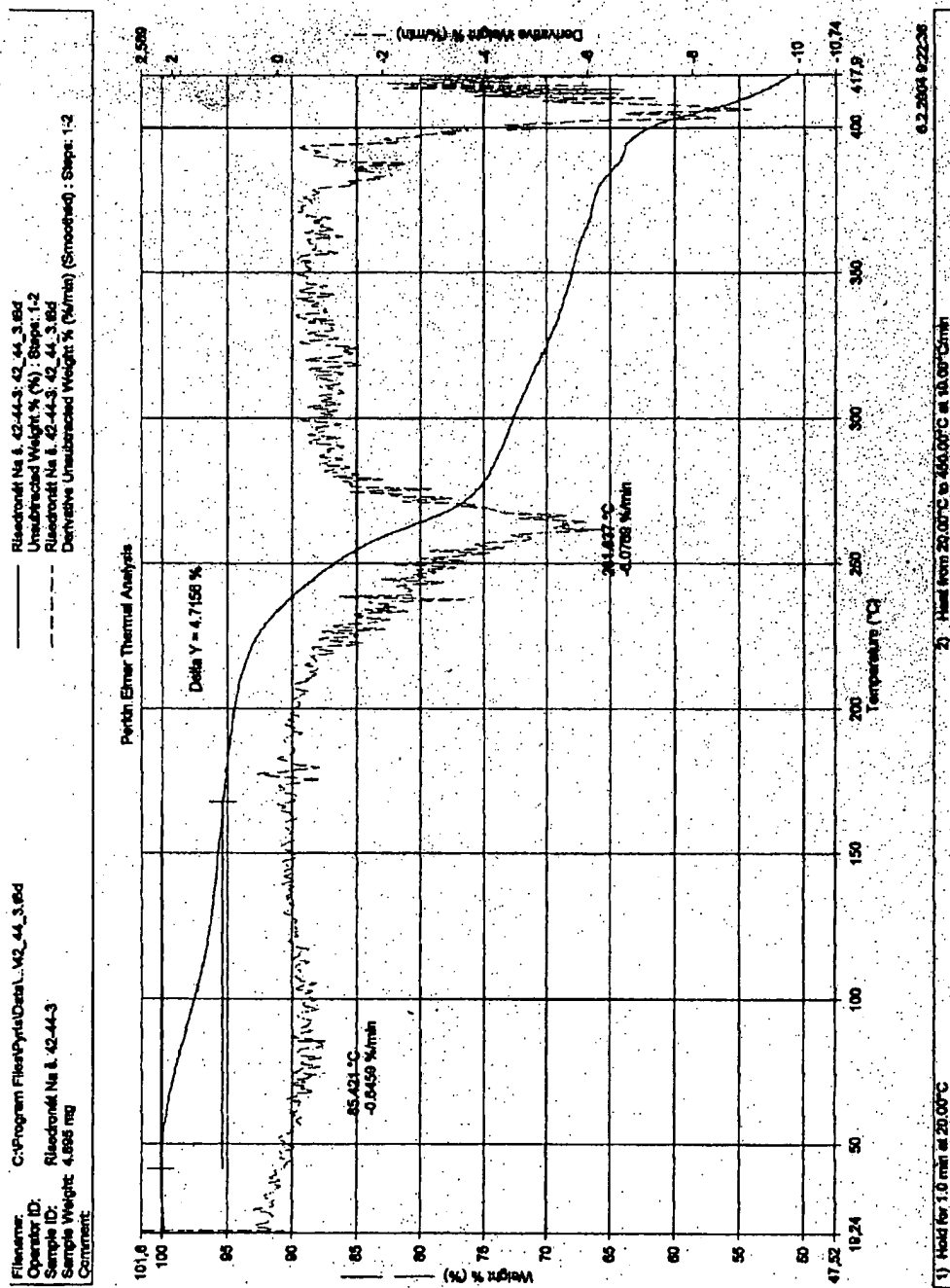
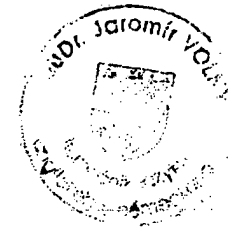
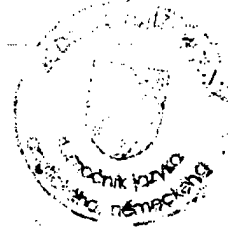


Figure 5. TGA analysis of a sample of the amorphous form of risedronate sodium



Ref. No. 4347 / 05

I, undersigned, certify by these presents, with reference to my status as the permanent sworn interpreter of the English language, appointed by the decree of the Ministry of Justice of the Czech Republic, dated November 5, 1985, Ref. No. ZT 1941/85, that the above is the true and exact translation of the Czech text of the annexed document.

Prague, February 15, 2005



JUDr. Jaromír Volný

JUDr. Jaromír Volný
Sworn interpreter

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLUVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
Zentiva, a. s., Praha, CZ

podal(i) dne 8.7.2004

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2004-798

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky,



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



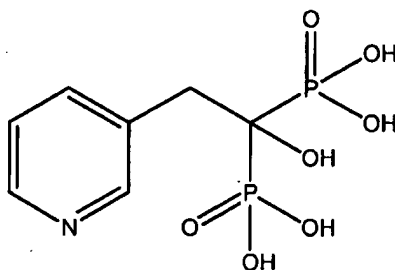
ze dne 6.1.2005



Semikrystalická forma risedronátu monosodného, způsob jeho přípravy a léková forma ho obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká nové semikrystalické formy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové vzorce (I)



(I)

a způsobu její výroby, jakož i lékové formy ji obsahující.

Dosavadní stav techniky

Geminální bisfosfonáty, jako například soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (RISEDRONÁT) nebo 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (ALENDRONÁT) jsou již delší čas používány k léčbě nemocí kostí a k úpravě metabolismu vápníku.

Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethylidénové s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolýze vzniklých intermediátů. Obecná metoda této přípravy bisfosfonových kyselin byla uvedena v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Příprava risedronátu byla uvedena v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfonové kyseliny jsou používány ve formě různých netoxických a farmaceuticky akceptovatelných esterů, solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin a jejich

různých hydrátů. Forma substance může mít zásadní vliv na její rozpustnost a její biologickou dostupnost. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá sůl.

3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina je používána zejména ve formě monosodné soli (RISEDRONÁT SODNÝ). Tato sůl, podobně jako řada dalších geminálních bisfosfonových kyselin a jejich solí, je schopna tvořit hydráty. Dosud byla popsána bezvodá krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v přihlášce WO 01/56983 A2 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

Pentahemihydrát je připravován vytvořením suspenze kyseliny risedronové ve vodě při asi 60 °C, úpravou pH suspenze na 4,5 až 5 hydroxidem sodným, přidáním isopropanolu k vytvořenému roztoku při stejné teplotě, a postupné chlazení vzniklé suspenze. Pro vytvoření čistého hemipentahydrátu je důležitá teplota vzniku prvních krystalů, kterou je nejvýhodnější udržovat mezi 50 až 70 °C.

Léková forma obsahující monohydrát, popsaná v přihlášce WO 01/56983, tedy nutně přijímá z okolí vodu a mění své složení. Toto pak může být významným zdrojem nestability této formy.

V patentu CZ 293349 jsou popsány vyšší hydráty monosodné di- a tri-sodné soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny. Ukázalo se, že tyto soli nepřibírají další vodu z ovzduší, a lze předpokládat, že kompozice s nimi bude stabilnější než s dříve popsanou směsí mono- a pentahemihydrátu monosodné soli. Mimo jiné, je tu popsána forma monosodné soli pentahydrátu. Pentahydrát je jedno z alternativních řešení k dříve popsanému hemipentahydrátu. Je stabilní zejména ve vlhkém prostředí. Tento hydrát byl připraven z roztoku monosodné soli ve vodě, který se při teplotě 80 °C vlije do isopropanolu zchlazeného na -7 °C až -10 °C.

Jiné řešení je popsáno v patentové přihlášce WO 03/086355. Struktura dříve známého hemipentahydrátu zde byla označena jako polymorf A. Nová krystalická forma B, uvedená v této přihlášce, je monohydrát, na rozdíl od dříve známého monohydrátu je

stabilní za normálních podmínek. Ve vynálezu se dále definují další krystalické formy C až H.

Postupy přípravy jednotlivých forem spočívají, buď ve varu suspenze kyseliny risedronové v roztoku hydroxidu sodného ve směsi voda - organické rozpouštědlo, nebo v zahřívání monosodné soli na teplotu 100 až 200 °C, nebo v dlouhodobém vystavení soli vlhké atmosféře.

Všechny dosud popsané formy monosodné soli kyseliny risedronové byly krystalické. V mnoha případech týkajících se farmaceuticky účinných látek se však ukazuje, že amorfni forma je lépe biologicky dostupná. Protože je u solí bisfosfonových kyselin obecně velmi nízká biologická dostupnost - organismus obvykle zužitkuje okolo 1 % celkové hmoty užitých účinných látek - je žádoucí najít takové formy, u kterých by byl tento zužitkovaný podíl vyšší.

Předkládaný vynález se proto zabývá novou semikrystalickou formou monosodné soli kyseliny risedronové (též risedronátu sodného).

Podstata vynálezu

V popisu vynálezu je pro látku, které se vynález týká – semikrystalickou monosodnou sůl kyseliny risedronové – použito označení semikrystalický risedronát.

Předmětem vynálezu je nová semikrystalická forma risedronátu. Ukázalo se, že tato forma je stabilní při běžných podmínkách a je vhodná pro přípravu lékové formy. Semikrystalická forma risedronátu může obsahovat 0 až 7 % vody. Ve výhodném provedení obsahuje 4 až 7 %, kdy je látka stabilnější i ve vlhkém prostředí.

Semikrystalickou formou lze charakterizovat jako prakticky amorfní látku tedy takovou, u které není identifikována žádná krystalická mřížka. U semikrystalické formy však mohou být metodami strukturní analýzy identifikovány větší či menší náznaky uspořádání. Vzhledem k tomu, že obvyklými metodami lze stanovit příměs krystalické fáze v koncentraci 2 až 5%, je zřejmé že semikrystalická forma obsahuje, pokud vůbec, jen velmi malé množství krystalické fáze. Intenzita ojedinelých píků

naměřených metodou RTG difrakce by však odpovídala podstatně většímu podílu. Semikrystalickou formu tedy nelze charakterizovat jinak než amorf s náznakem uspořádání v určitém směru, tedy nikoli v trojrozměrné krystalické mřížce.

Tato forma je dobře charakterizována RTG difraktogramem, kde lze pozorovat dva ostré charakteristické píky u úhlů $5,85^\circ 2\theta$ a $6,99^\circ 2\theta$, navíc je tato forma je charakteristická velmi širokým pásem u $17,6^\circ 2\theta$ a platem (bez píků) mezi $23 - 35^\circ 2\theta$. U ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spekter a IČ spekter jsou pozorovatelné rozšířené linie, způsobené neexistencí preferenční orientace molekul v semikrystalické formě. Zejména je látka podle vynálezu charakterizována rozšířenými pásy 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 a 809 cm^{-1} v IČ spektru a rozšířenými pásy 137,9, 124,5, 73,6, 36,8 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.

Semikrystalickou formu lze připravit zahříváním krystalického pentahydrátu risedronátu na teplotu vyšší než 60°C po dobu několika hodin, zejména na teplotu 60°C až 200°C po dobu 1 až 48 hodin. Výhodné je zahřívání na teplotu 100°C až 140°C , zvláště výhodné pak při 110°C .

Obsah vody v semikrystalické formě risedronátu sodného se stanovuje metodou TGA a závisí na délce a teplotě sušení a nemá vliv na změnu charakteristických spekter látky.

Dalším aspektem vynálezu je léková forma s obsahem semikrystalického risedronátu.

Preferovaná léková forma k využití semikrystalického risedronátu je orální, speciálně ve formě tablet. Kromě účinné látky jsou pro výrobu tablety použita vhodná ředidla, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky.

Mimořádně vhodnou kombinací je přímo tabletovatelná směs, kde funkci ředidla vykonává směs látek manitol a mikrokrytalická celulóza. Tato kombinace prokazuje mimořádnou stabilitu, zejména ve vlhkém prostředí.

Léková forma může obsahovat 5 až 35 mg účinné látky, vztaženo na čistou kyselinu risedronovou. Výhodná forma je 5 mg pro podávání jedenkrát denně a 35 mg forma pro podávání jedenkrát týdně.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje IČ spektrum semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 2 představuje ^{13}C CP MAS NMR spektrum semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 3 představuje ^{31}P CP MAS NMR spektrum semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 4 představuje RTG difraktogram semikrystalického risedronátu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 110 °C po dobu 20 hodin. Bylo získáno 8,2 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difrakcí (obrázek 4), ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry (obrázek 2 a 3) a IČ spektry (obrázek 1). Takto připravený semikrystalický risedronát obsahoval 1,7 % vody.

Příklad 2

Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 50 °C po dobu 5 hodin, poté byla teplota zvýšena na 100°C a sušeno bylo 10 hodin. Bylo získáno 8,5 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difrakcí, ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry a IR spektry. Takto připravený semikrystalický risedronát sodný obsahoval 1,5 % vody.

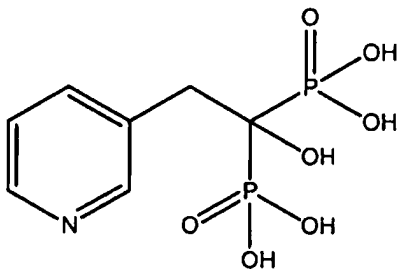
Příklad 3

Postup přípravy semikrystalické formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno za tlaku 10 – 30 kPa při 100°C po dobu 10 hodin. Bylo získáno 8,1 g semikrystalické formy risedronátu sodného, který byl charakterizován RTG práškovou difrakcí, ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry a IR spektry. Takto připravený semikrystalický risedronát sodný obsahoval 0,8 % vody.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě.
2. Látka v semikrystalické formě podle nároku 1, vyznačující se RTG difraktogramem pořízeném v záření $\text{CuK}\alpha$ vlnové délky 1,541874 Å zářením charakterizovaným dvěma ostrými píky při úhlech 2θ 5,85 a 6,99° a širokým pásem u 2θ 7,6° a platem (bez píků) mezi úhly 2θ 23 - 35°
3. Látka v semikrystalické formě podle nároku 1, charakterizována rozšířenými pásy 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 a 809 cm^{-1} v IČ spektru a rozšířenými pásy 137,9, 124,5, 73,6, 36,8 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.
4. Látka v semikrystalické formě podle nároku 1, 2 nebo 3, charakterizovaná obsahem vody v množství 0 až 7 % hmotnostních, která nemá vliv na semikrystalický charakter látky.
5. Látka v semikrystalické formě podle nároku 4, mající obsah vody 4 až 7 % hmotnostních.
6. Způsob přípravy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová vzorce (I)



(I)

v krystalické formě zahřívá na teplotu 50 až 120°C, tlaku 10 až 100 kPa, po dobu 1 až 48 hodin.

7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se použije krystalická látka vzorce I ve formě pentahydrátu.
8. Způsob podle nároku 6 nebo 7, vyznačující se tím, že se krystalická forma látky vzorce I zahřívá na teplotu 50 až 100 °C při postupně se zvyšující teplotě.
9. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se pentahydrát látky vzorce I zahřívá na 110 °C po dobu 18 až 48 hodin.
10. Způsob podle nároku 7 nebo 8, vyznačující se tím, že se zahřívání provádí za sníženého tlaku, s výhodou při tlaku 10 až 30 kPa.
11. Léková forma, vyznačující se tím, že obsahuje látku v semikrystalické formě podle nároku 1 a alespoň jednu další farmaceuticky využitelnou látku.
12. Léková forma podle nároku 11, vyznačující se tím, že se jedná o tabletu zahrnující navíc kombinaci látek manitol a mikrokrystalická celulóza.
13. Léková forma podle nároku 11 nebo 12, vyznačující se tím, že obsahuje 5 nebo 35 mg účinné látky.

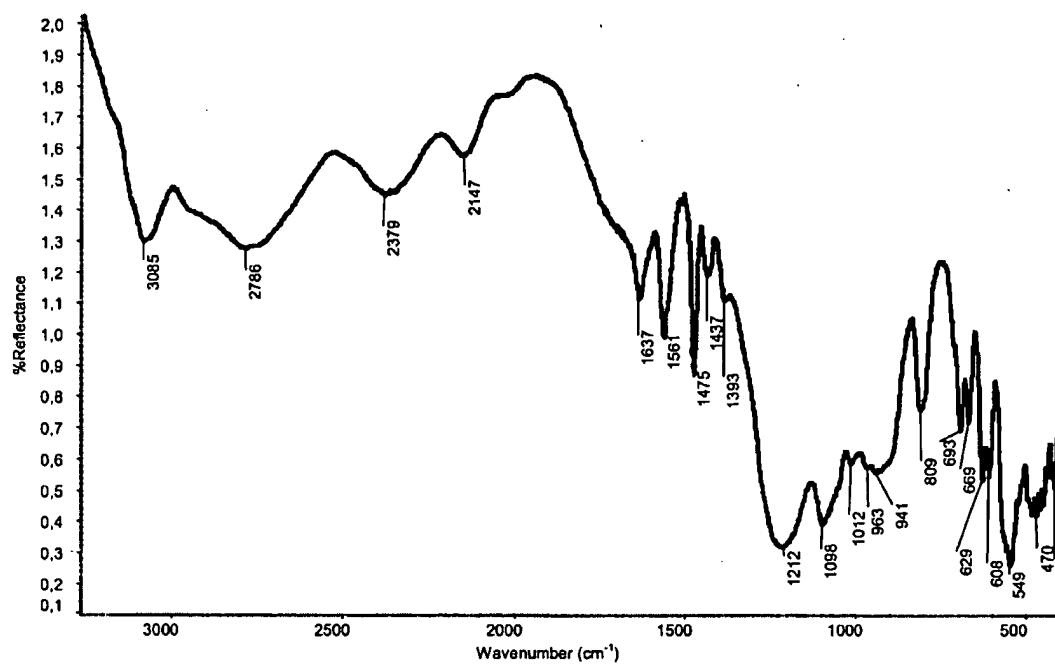
Anotace

Název vynálezu: Semikrystalická forma risedronátu monosodného, způsob jeho přípravy a léčková forma ho obsahující

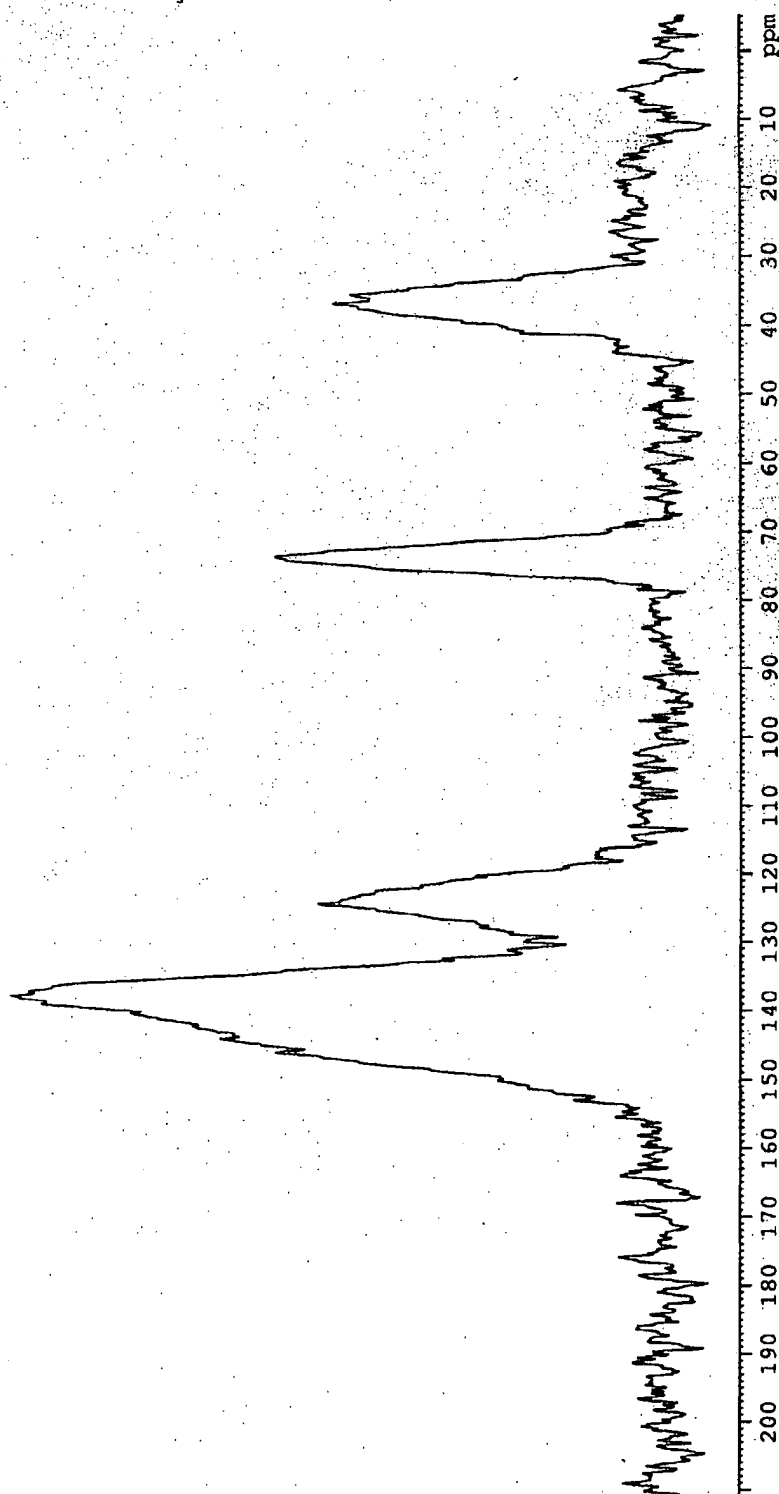
Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v semikrystalické formě a její léčková forma. Způsob její přípravy spočívá v tom, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová v krystalické formě zahřívá na teplotu 50 až 120°C, tlaku 10 až 100 kPa, po dobu 1 až 48 hodin.

Obr. 1

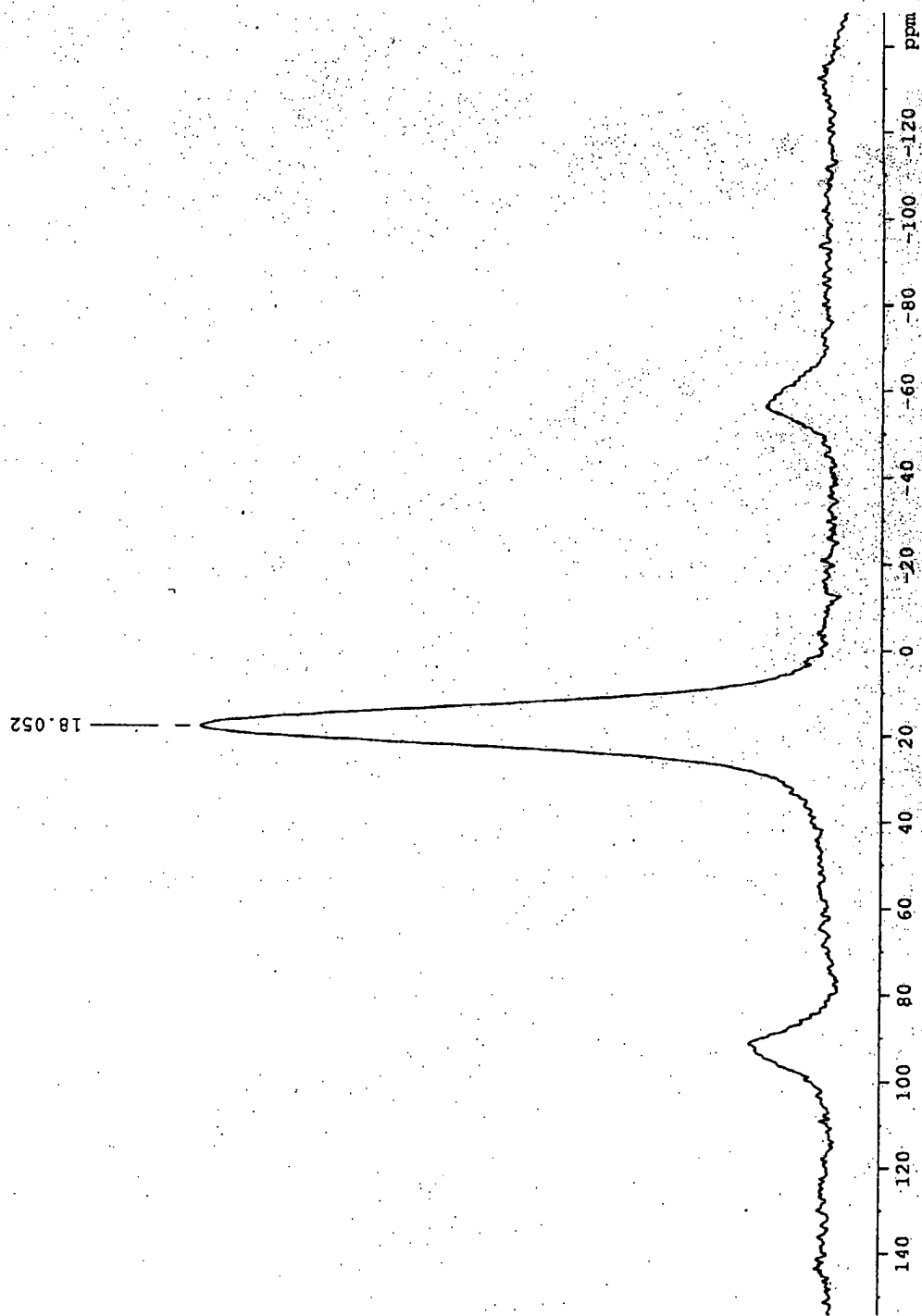
IČ spektrum semikrystalické formy risedronátu sodného



Obr. 2 ^{13}C CP MAS NMR vzorku semikrystalické formy risedronátu sodného

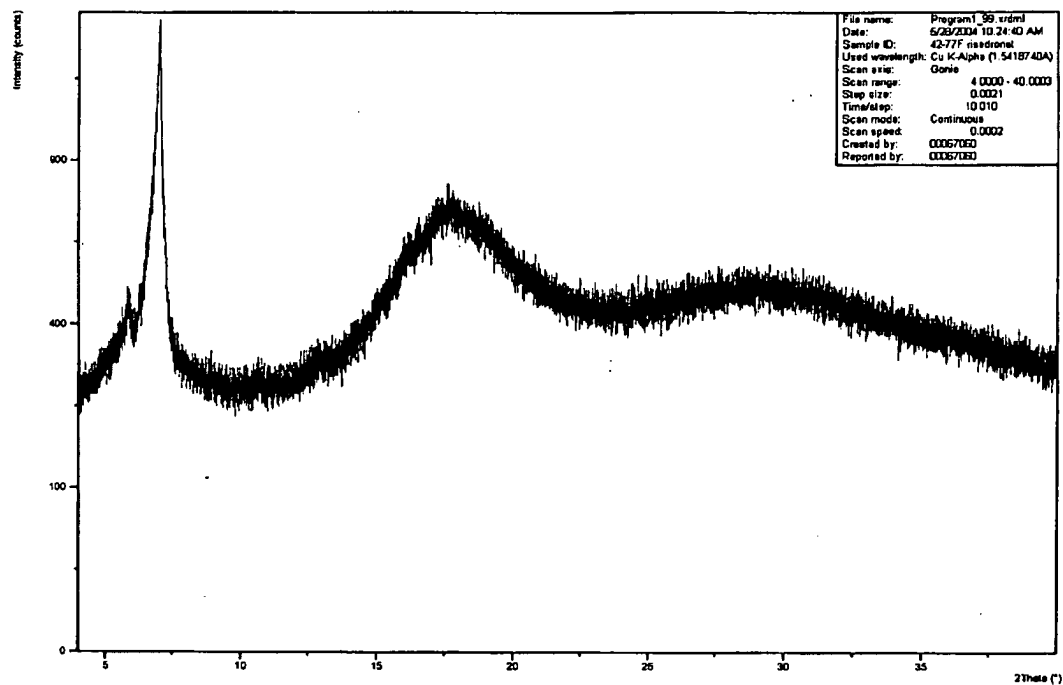


Obr. 3 ^{31}P CP MAS NMR vzorku semikrystalické formy risedronátu sodného



Obr. 4

RTG difraktogram semikrystalické formy risedronátu sodného



CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

certifies herewith, that
Zentiva, a.s., Praha, CZ

filed on July 8, 2004

an application of the invention – file No. PV 2004-798

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

(Round stamp:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

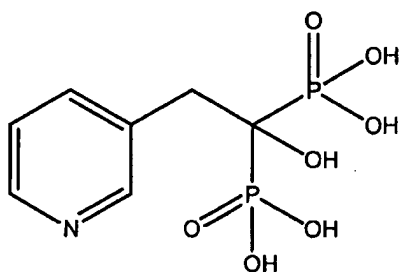
6

Prague, January 6, 2005

SEMI-CRYSTALLINE FORM OF RISEDRONATE MONOSODIUM, METHOD OF PREPARATION AND PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING THE SAME

Technical Field

The invention concerns a new semi-crystalline form of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid of formula (I)



I

and a method of its manufacture, as well as to pharmaceutical formulation containing the same.

Background Art

Geminal bisphosphonates, such as for example salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (RISEDRONATE) or 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid (ALENDRONATE) have been used for already some time to treat bone diseases and for management of the metabolism of calcium.

Preparation of risedronic acid consists in the reaction of 3-pyridylacetic acid with phosphorous acid and phosphorus trichloride and subsequent hydrolysis of the resulting intermediates. A general method of this preparation of bisphosphonic acids was presented in JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) of Nissan Chemical Industries and in the article of W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Preparation of risedronate was presented in EP 186405 (1986) of Procter & Gamble.

Bisphosphonic acids are used in the form of various non-toxic and pharmaceutically acceptable esters, salts of alkali metals and alkaline-earth metals and their various hydrates. The form of the substance can have fundamental influence on its solubility and biological availability. The sodium and calcium salts are the preferred forms of risedronate.

3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid is used especially in the form of its monosodium salt (SODIUM RISEDRONATE). This salt, like a number of geminal bisphosphonic acids and their salts, can form hydrates. So far, anhydrous crystalline form of monosodium 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate, its monohydrate and pentahemihydrate have been described, namely in Procter & Gamble's application WO 0156983 A2. Of the two mentioned hydrates, only the pentahemihydrate form is thermodynamically stable. The monohydrate spontaneously transforms to the stable pentahemihydrate.

The pentahemihydrate is prepared by forming a suspension of risedronic acid in water at about 60 °C, adjusting the pH of the suspension to 4.5 to 5 with sodium hydroxide, by adding isopropanol to the resulting solution at the same temperature, and by cooling gradually the resulting suspension. The temperature of formation of first crystals is important for producing pure pentahemihydrate, which is most preferably maintained at between 50 to 70 °C.

The monohydrate containing formulation, described in application WO 01/56983, therefore, necessarily absorbs water from the environment and changes its composition. This can be a significant source of instability of this form.

CZ patent 293349 describes higher hydrates of the monosodium, di-sodium and tri-sodium salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid. It has turned out that these salts do not take in any additional water from the air and it can be assumed that a composition comprising them will be more stable than that comprising the earlier-described mixture of the monosodium salt mono- and pentahemihydrates. The pentahydrate form of the monosodium salt is described therein, inter alia. The pentahydrate is one of alternative solutions to the earlier-described hemipentahydrate. It is stable especially in the wet environment. This hydrate was prepared from a solution of the monosodium salt in water, which is poured at 80 °C into isopropanol, cooled to -7 to -10 °C.

Another solution is described in patent application WO 03/086355. The structure of the earlier-known hemipentahydrate was designated as polymorph A therein. The new crystalline form B, disclosed in this application, is the monohydrate; contrary to the earlier-known monohydrate, it is stable at normal conditions. In the invention, further crystalline forms C through H are also defined.

Methods of preparation of individual forms consist either in boiling a suspension of risedronic acid in a solution of sodium hydroxide in a mixture water-organic solvent, or in heating the monosodium salt to 100 to 200 °C, or in exposing the salt to wet atmosphere for longer periods of time.

All forms of the monosodium salt of risedronic acid, described so far, have been crystalline. However, it turns out in many cases relating to pharmaceutically active substances that an amorphous form is biologically more available. Because biological availability of salts of bisphosphonic acids is generally very low – the organism usually makes use of about 1 % of the total mass of the used active substance – it is desirable to find such forms that would have a larger utilizable portion.

The present invention, therefore, concerns a new semi-crystalline form of the monosodium salt of risedronic acid (or risedronate sodium).

Disclosure of Invention

The substance to which this invention relates – semi-crystalline monosodium salt of risedronic acid – is termed semi-crystalline risedronate throughout the specification.

The invention consists in a new semi-crystalline form of risedronate. It has turned out that this form is stable at normal conditions and that it is suitable for preparation of a pharmaceutical formulation. The semi-crystalline form of risedronate can contain 0 to 7 % of water. In a preferred embodiment it contains 4 to 7 % of water, where the substance is more stable also in the wet environment.

The semi-crystalline form can be characterized as a virtually amorphous substance, i.e., that for which no crystal lattice is defined. For the semi-crystalline form, however, larger or

smaller symptoms of an arrangement can be identified by methods of structural analysis. Given that usual methods can determine an admixture of a crystalline phase in concentrations of 2 to 5 %, it is obvious that the semi-crystalline form contains, if any, only a small amount of a crystalline phase. The intensities of isolated peaks, measured by the method of X-ray diffraction, would, however, correspond to a substantially larger fraction. The semi-crystalline form cannot therefore be characterized otherwise than as an amorph with symptoms of arrangement in a certain direction, i.e. not in the three-dimensional crystal lattice.

This form is well characterized by the X-ray diffraction pattern, where one can observe two sharp characteristic peaks at angles of 5.85 and 6.99 ° 2 θ ; moreover, this form is characteristic by a very broad band at 17.6 ° 2 θ and a plateau (without peaks) between 23 – 35 ° 2 θ . In the ^{13}C and ^{31}P of CP MAS NMR spectra and IR spectra there can be observed expanded lines, caused by non-existence of preferential orientation of molecules in the semi-crystalline form. The substance according to the invention is characterized especially by expanded bands at 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 and 809 cm^{-1} in the IR spectrum and expanded bands at 137.9, 124.5, 73.6, 36.8 ppm in the ^{13}C CP MAS NMR spectrum.

The semi-crystalline form can be prepared by heating crystalline risedronate pentahydrate at a temperature above 60 °C for several hours, especially at 60 to 200 °C for 1 to 48 hours. It is preferable to heat up at 100 to 140 °C, more preferably at 110 °C.

The content of water in the semi-crystalline form of risedronate sodium is determined by the TGA method and it depends on the length and temperature of drying and it does not have any influence on changes of characteristic spectra of the substance.

Another aspect of the invention includes a pharmaceutical formulation containing semi-crystalline risedronate.

Preferred pharmaceutical formulations for utilization of semi-crystalline risedronate are oral formulations, especially in the form of tablets. Besides the active substance, suitable diluents, binders, disintegrants and glidants are used to prepare the tablet.

A composition that can be directly compressed is an extraordinarily advantageous combination, where a mixture of mannitol and microcrystalline cellulose plays the role of the diluent. This combination displays exceptional stability, especially in the wet environment.

A dosage form can contain 5 to 35 mg of the active substance, based on pure risedronic acid. Forms of 5 mg for once-a-day administration and 35 mg for once-a-week administration are the preferable ones.

Brief Description of Drawings

Figure 1 presents the IR spectrum of semi-crystalline risedronate according to the invention.

Figure 2 presents the ^{13}C CP MAS NMR spectrum of semi-crystalline risedronate according to the invention.

Figure 3 presents the ^{31}P CP MAS NMR spectrum of semi-crystalline risedronate according to the invention.

Figure 4 presents the X-ray diffraction pattern of semi-crystalline risedronate according to the invention.

Examples

Example 1

A procedure of preparation of the semi-crystalline form of risedronate sodium:

10 g of crystalline form of risedronate pentahydrate (according to CZ 293349) was dried at 110 °C for 20 hours. 8.2 g of the semi-crystalline form of risedronate sodium was obtained, which was characterized with X-ray powder diffraction (Figure 4), ^{13}C and ^{31}P CP MAS NMR spectra (Figures 2 and 3) and IR spectra (Figure 1). Thus prepared semi-crystalline risedronate contained 1.7 % of water.

Example 2

A procedure of preparation of the semi-crystalline form of risedronate sodium:

10 g of crystalline form of risedronate pentahydrate (according to CZ 293349) was dried at 50 °C for 5 hours, then the temperature was elevated to 100 °C and drying was continued for 10

hours. 8.5 g of the semi-crystalline form of risedronate sodium was obtained, which was characterized with X-ray powder diffraction, ^{13}C and ^{31}P CP MAS NMR spectra and IR spectra. Thus prepared semi-crystalline risedronate contained 1.5 % of water.

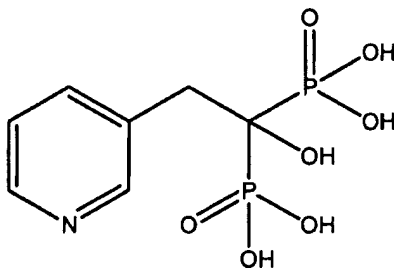
Example 3

A procedure of preparation of the semi-crystalline form of risedronate sodium:

10 g of crystalline form of risedronate pentahydrate (according to CZ 293349) was dried under pressure of 10 -30 kPa at 100 °C for 10 hours. 8.1 g of the semi-crystalline form of risedronate sodium was obtained, which was characterized with X-ray powder diffraction, ^{13}C and ^{31}P CP MAS NMR spectra and IR spectra. Thus prepared semi-crystalline risedronate contained 0.8 % of water.

C L A I M S

1. The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in a semi-crystalline form.
2. The substance in the semi-crystalline form according to claim 1, characterized by the X-ray diffraction pattern obtained in the CuK α radiation of the wavelength of 1.541874 Å, characterized by two sharp peaks at 2 θ angles of 5.856 and 6.99 ° and a broad band at 2 θ 17.6 ° and a plateau (without peaks) between 2 θ angles of 23 – 35 °.
3. The substance in the semi-crystalline form according to claim 1, characterized by expanded bands at 3085, 2786, 2379, 1561, 1212 and 809 cm⁻¹ in the IR spectrum and by expanded bands at 137.9, 124.5, 73.6, 36.8 ppm in the ¹³C CP MAS NMR spectrum.
4. The substance in the semi-crystalline form according to claim 1, 2 or 3, characterized by a water content of 0 to 7 % by weight, which does not have any influence on the semi-crystalline character of the substance.
5. The substance in the semi-crystalline form according to claim 4, having the water content of 4 to 7 % by weight.
6. A method of preparation of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in the semi-crystalline form according to any of claims 1 through 5, characterized in that 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid of formula (I)



I

in the crystalline form is heated at 50 to 120 °C, under a pressure of 10 to 100 kPa, for 1 to 48 hours.

7. The method according to claim 6, characterized in that the crystalline substance of formula I is used in the form of pentahydrate.
8. The method according to claim 6 or 7, characterized in that the crystalline substance of formula I is heated at 50 to 100 °C, the temperature being gradually elevated.
9. The method according to claim 7, characterized in that the pentahydrate of the substance of formula I is heated at 110 °C for 18 to 48 hours.
10. The method according to claim 7 or 8, characterized in that heating is carried out under a reduced pressure, preferably at 10 to 30 kPa.
11. A pharmaceutical formulation, characterized in that it contains the substance in the semi-crystalline form according to claim 1 and at least one other pharmaceutically utilizable substance.
12. The pharmaceutical formulation according to claim 11, characterized in that it is a tablet containing further a combination of mannitol and microcrystalline cellulose.
13. The pharmaceutical formulation according to claim 11 or 12, characterized in that it contains 5 or 35 mg of the active substance.

Abstract

Title of Invention: Semi-crystalline form of risedronate monosodium, method of preparation and pharmaceutical formulation containing the same

The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in the semi-crystalline form a pharmaceutical formulation thereof. The method of preparation consists in heating 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in the crystalline form at 50 to 120 °C, under a pressure of 10 to 100 kPa, for 1 to 48 hours.

Fig. 1

IR spectra of the semi-crystalline form of risedronate sodium

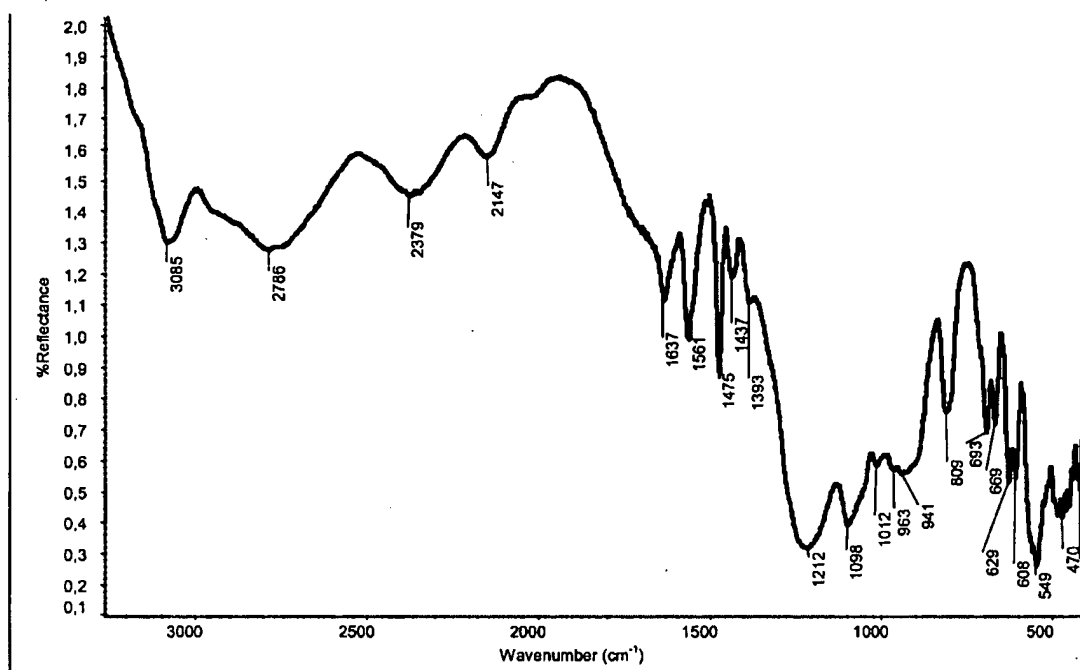


Fig. 2 ^{13}C CP MAS NMR of a sample of the semi-crystalline form of risedronate sodium

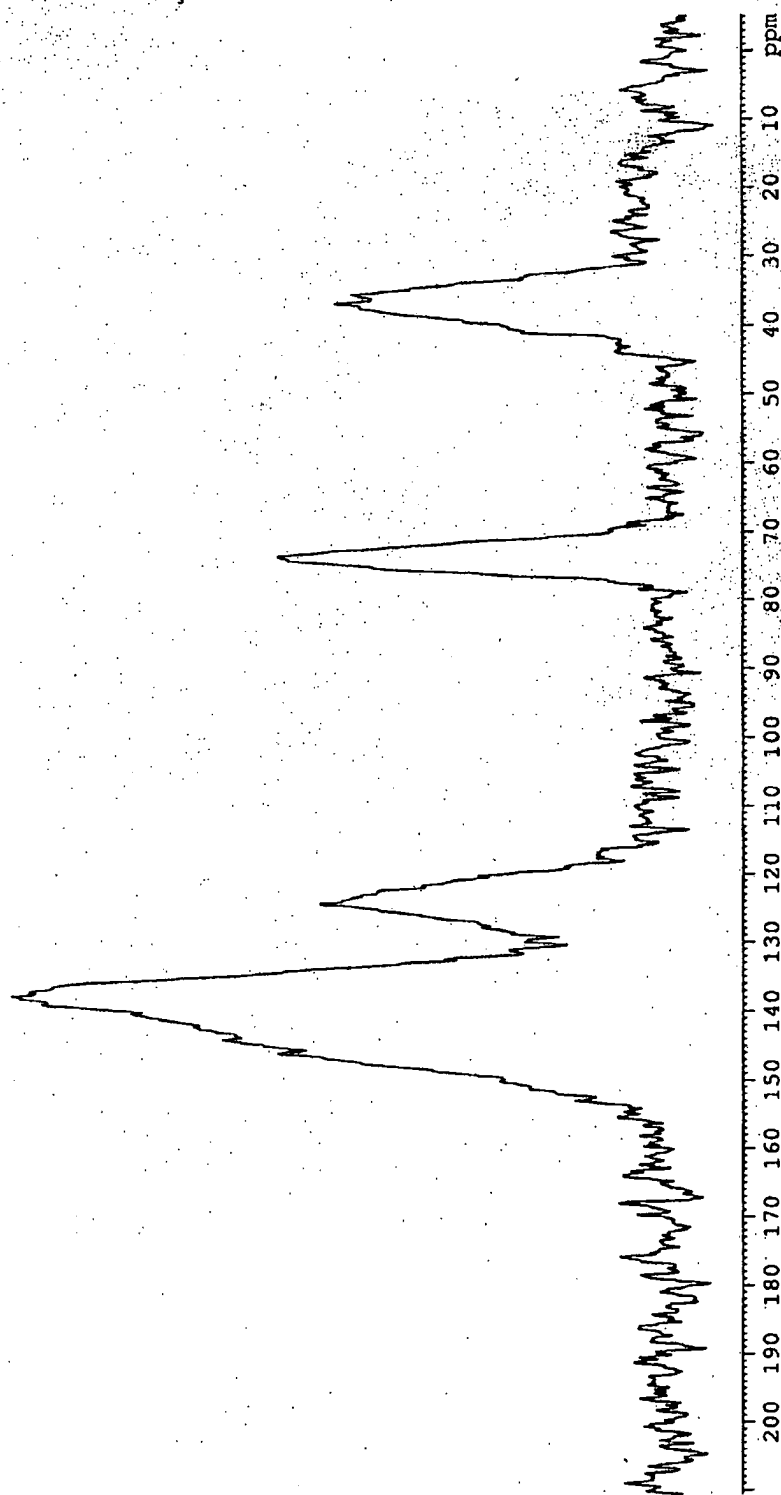


Fig. 3 ^{31}P CP MAS NMR of a sample of the semi-crystalline form of risedronate sodium

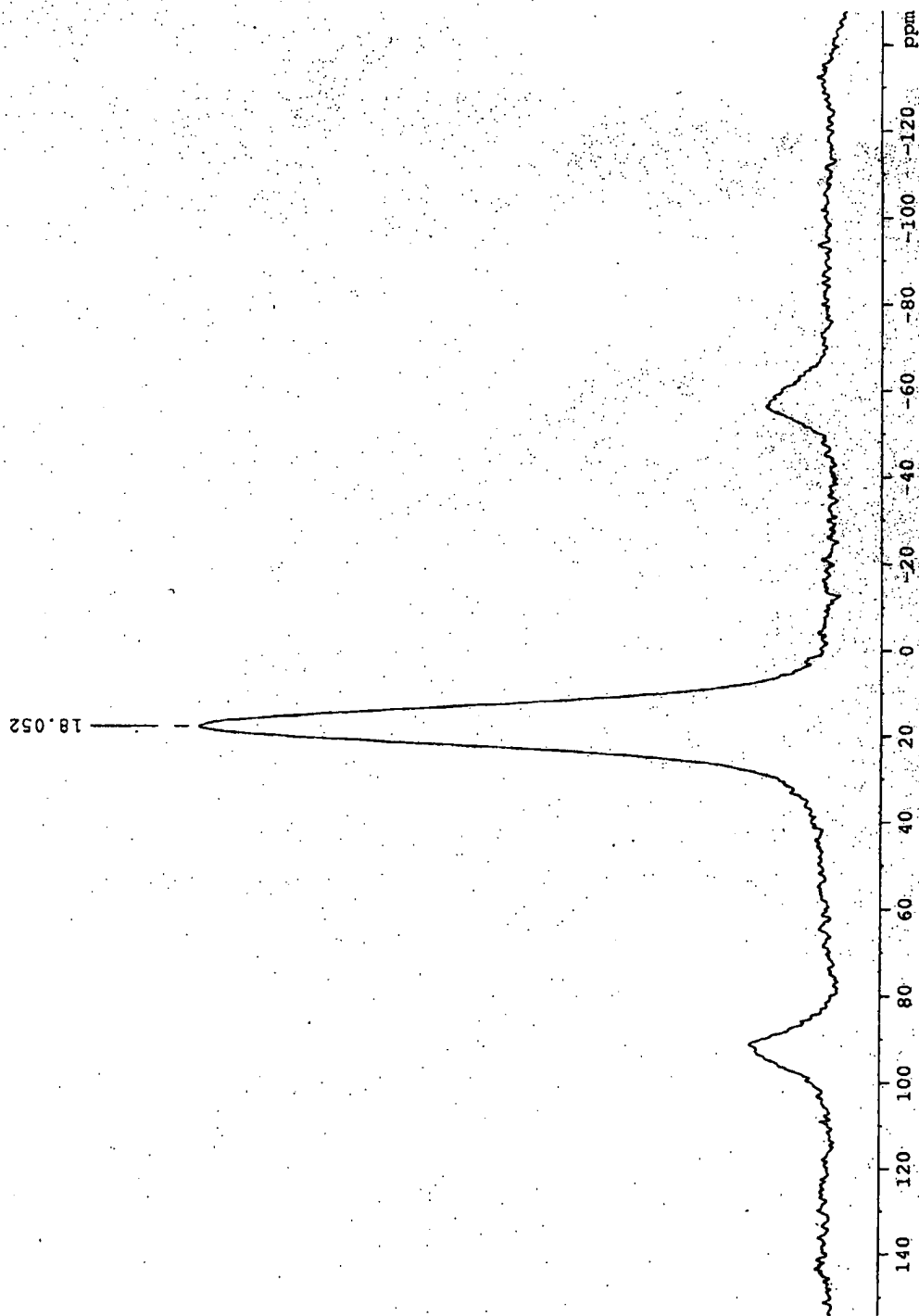
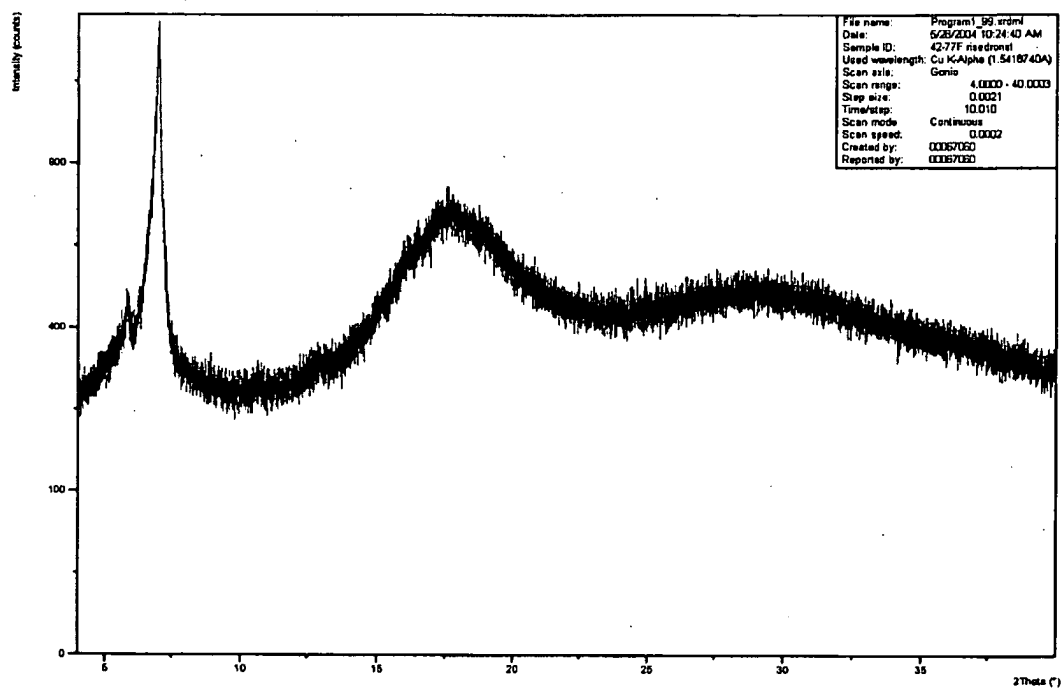
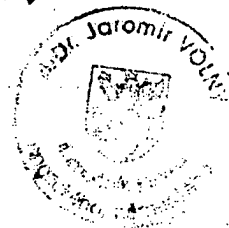


Fig. 4
sodium

X-ray diffractogram of the semi-crystalline form of risedronate



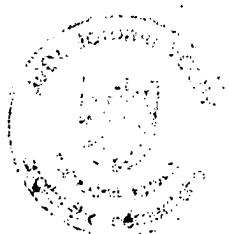


Handwritten signature in black ink.

Ref. No. 4348 / 05

I, undersigned, certify by these presents, with reference to my status as the permanent sworn interpreter of the English language, appointed by the decree of the Ministry of Justice of the Czech Republic, dated November 5, 1985, Ref. No. ZT 1941/85, that the above is the true and exact translation of the Czech text of the annexed document.

Prague, February 15, 2005



Handwritten signature: UNÍ/VVI

JUDr. Jaromír Volný
Sworn interpreter

Handwritten number 1

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLUVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že

Zentiva, a. s., Praha, CZ

podal(i) dne 12.8.2004

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2004-880

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



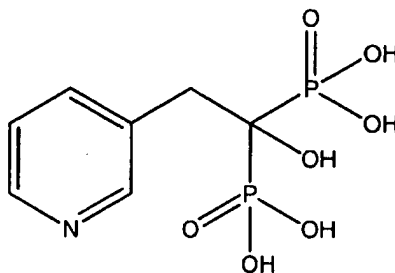
ze dne 6.1.2005



Způsob přípravy amorfni formy risedronátu monosodného

Oblast techniky

Vynález se týká procesu přípravy amorfni formy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové (vzorec I).



I

Dosavadní stav techniky

Geminální bisfosfonáty, jako například soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (RISEDRONÁT) nebo 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (ALENDRONÁT) jsou již delší čas používány k léčbě nemocí kostí a k úpravě metabolismu vápníku.

Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethylidenní s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolýze vzniklých intermediátů. Obecná metoda této přípravy bisfosfonových kyselin byla uvedena v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Příprava risedronátu byla uvedena v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfonové kyseliny jsou používány ve formě různých netoxických a farmaceuticky akceptovatelných esterů, solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin a jejich různých hydrátů. Forma substance může mít zásadní vliv na její rozpustnost a její biologickou dostupnost. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá sůl.

3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina je používána zejména ve formě monosodné soli (RISEDRONÁT SODNÝ). Tato sůl, podobně jako řada dalších geminálních bisfosfonových kyselin a jejich solí, je schopna tvořit hydráty. Dosud byla popsána bezvodá krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v přihlášce WO 0156983 A2 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

Pentahemihydrát je připravován vytvořením suspenze kyseliny risedronové ve vodě při asi 60 °C, úpravou pH suspenze na 4,5 až 5 hydroxidem sodným, přidáním isopropanolu k vytvořenému roztoku při stejné teplotě, a postupným chlazením vzniklé suspenze. Pro vytvoření čistého hemipentahydrátu je důležitá teplota vzniku prvních krystalů, kterou je nejvýhodnější udržovat mezi 50 až 70 °C.

Léková forma obsahující monohydrát, popsaná v přihlášce WO 0156983, tedy nutně přijímá z okolí vodu a mění své složení. Toto pak může být významným zdrojem nestability této formy.

V patentu CZ 293349 jsou popsány vyšší hydráty monosodné di- a tri-sodné soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny. Ukázalo se, že tyto soli nepřibírají další vodu z ovzduší, a lze předpokládat, že kompozice s nimi bude stabilnější než s dříve popsanou směsí mono- a pentahemihydrátu monosodné soli. Mimo jiné je tu popsána forma monosodné soli pentahydrátu. Pentahydrát je jedno z alternativních řešení k dříve popsanému hemipentahydrátu. Je stabilní zejména ve vlhkém prostředí. Tento hydrát byl připraven z roztoku monosodné soli ve vodě, který se při teplotě 80 °C vlije do isopropanolu zchlazeného na -7 až -10 °C.

Jiné řešení je popsáno v patentové přihlášce WO 03/086355. Struktura dříve známého hemipentahydrátu zde byla označena jako polymorf A. Nová krystalická forma B, uvedená v této přihlášce, je monohydrát; na rozdíl od dříve známého monohydrátu je stabilní za normálních podmínek. Ve vynálezu se dále definují další krystalické formy C až H.

Postupy přípravy jednotlivých forem spočívají buď ve varu suspenze kyseliny risedronové v roztoku hydroxidu sodného ve směsi voda - organické rozpouštědlo, nebo v zahřívání monosodné soli na teplotu 100 až 200 °C, nebo v dlouhodobém vystavení soli vlhké atmosféře.

Všechny dosud popsané formy monosodné soli kyseliny risedronové byly krystalické. V mnoha případech týkajících se farmaceuticky účinných látek se však ukazuje, že amorfni forma je lépe biologicky dostupná. Protože je u solí bisfosfonových kyselin obecně velmi nízká biologická dostupnost - organismus obvykle využije okolo 1 % celkové hmoty užitě účinné látky - je žádoucí najít takové formy, u kterých by byl tento využitkový podíl vyšší.

Podle našich dosud nepublikovaných zkušeností je možno amorfni formy risedronátu sodného připravit zahříváním krystalického pentahydrátu risedronátu na teplotu vyšší než 60 °C po dobu několika hodin, zejména na teplotu 60 až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin. Výhodné je zahřívání na teplotu 100 až 140 °C, zvláště výhodné pak při 130 °C.

Tento proces využívá sušení krystalické formy a je poměrně energeticky náročný. Ve větších vrstvách při sušení risedronátu pentahydrátu je nutno sušení prodlužovat, nebo hmotou při sušení pohybovat. Tímto postupem se připraví amorfni forma s obsahem vody 0 až 7 % hmotn.

Předkládaný vynález se proto zabývá novou metodou přípravy amorfni formy monosodné soli kyseliny risedronové (též risedronátu sodného), která je technicky méně náročná a připraví se jí amorfni látka s vyšším obsahem vody.

Podstata vynálezu

V popisu vynálezu je pro látku, které se vynález týká – amorfni monosodnou sůl kyseliny risedronové – použito označení amorfni risedronát

Předmětem vynálezu je nová metoda přípravy amorfni formy risedronátu. Ukázalo se, že tato forma je stabilní při běžných podmínkách a je vhodná pro přípravu lékové formy. Amorfni forma risedronátu může obsahovat 0 až 10 % hmotn. vody. Ve výhodném provedení obsahuje 7 až 10 % hmotn. a v obzvlášť výhodném provedení 9 až 10 % hmotn. vody, kdy je látka stabilnější i ve vlhkém prostředí.

U amorfního risedronátu s vyšším obsahem vody se překvapivě zjistilo, že je možné jej připravit v tuhém stavu a že skladováním nepřechází na krystalickou formu.

Amorfní forma je dobře charakterizována RTG difraktogramem, viz obrázek 1, kde nejsou pozorovatelné žádné charakteristiky krystalické fáze ve formě ostrých maxim.

Amorfní formu lze připravit sprejovým sušením vodného roztoku risedronátu sodného, nebo roztoku risedronátu sodného ve směsném rozpouštědle, kde jednou ze složek je voda a druhou je C1 až C4 alkohol. Roztok může obsahovat 1 až 250 g/l risedronátu sodného.

Sušení je možno provádět při teplotách v rozmezí 50 °C až 200 °C. Vyšší teplota při sušení nevede k rozkladu sušené látky, protože je jí roztok vystaven pouze na velmi krátkou dobu. Při přípravě amorfní formy sušením krystalického pentahydrátu při vyšších teplotách dochází k částečnému rozkladu látky.

Vstupní tryska sušárny může mít teplotu v rozmezí 70 až 220 °C a výstup plynů ze sušárny teplotu 40 až 150 °C, výhodně se udržuje na 50 až 70 °C.

Výhodné je ohřát roztok risedronátu před nástřikem do sušárny na teplotu 20 až 100 °C.

Obsah vody v amorfní formě risedronátu sodného se stanovuje metodou TGA a závisí na teplotě sušení a použitém rozpouštědle a nemá vliv na změnu charakteristického spektra látky a pohybuje se v rozmezí 0 až 10 % hmotn., avšak výhodné složení je v rozsahu 7 až 10 % hmotn. a zvláště výhodné v rozsahu 9 až 10 % hmotn. Výhodou těchto amorfních risedronátů s vyšším obsahem vody je to, že nejsou hygroskopické a tudíž se nemusí skladovat za nepřístupu vzdušné vlhkosti.

Dalším aspektem vynálezu je léčivá forma s obsahem amorfního risedronátu.

Preferovaná léčivá forma k využití amorfního risedronátu je orální, speciálně ve formě tablet. Kromě účinné látky jsou pro výrobu tablety použita vhodná ředidla, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky.

Mimořádně vhodnou kombinací je přímo tabletovatelná směs, kde funkci ředidla vykonává směs látek manitol a mikrokrytalická celulóza. Tato kombinace prokazuje mimořádnou stabilitu, zejména ve vlhkém prostředí.

Léková forma může obsahovat 5 až 35 mg účinné látky, vztaženo na čistou kyselinu risedronovou. Výhodná forma je 5 mg pro podávání jedenkrát denně a 35 mg forma pro podávání jedenkrát týdně.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje RTG difraktogram amorfního risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 2 znázorňuje výsledek termogravimetrickou analýzu amorfního risedronátu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Postup přípravy amorfní formy risedronátu sodného:

Roztok risedronátu sodného ve směsi 30 % methanolu a 70 % vody o koncentraci $36 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě 25°C byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproutým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla 100°C a teplota na výstupu cyklonu byla 50°C . Takto bylo získáno 90 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru sušárny). Takto připravený amorfní risedronát obsahoval 9,7 % hmotn. vody.

Příklad 2

Roztok risedronátu sodného ve směsi 20 % ethanolu a 80 % vody o koncentraci $40 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě 40°C byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproutým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla 100°C a teplota na výstupu cyklonu byla 52°C . Takto bylo získáno 93 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru sušárny). Takto připravený amorfní risedronát obsahoval 9,3 % hmotn. vody.

Příklad 3

Roztok risedronátu sodného ve směsi 30 % isopropanolu a 70 % vody o koncentraci $36 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproudým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplota na výstupu cyklonu byla $54 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto bylo získáno 90 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru). Takto připravený amorfni risedronát obsahoval 8 % hmotn. vody.

Příklad 4

Roztok risedronátu sodného ve vodě o koncentraci $50 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproudým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla $150 \text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplota na výstupu cyklonu byla $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto bylo získáno 90 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru). Takto připravený amorfni risedronát obsahoval 7,8 % hmotn. vody.

Příklad 5

Roztok risedronátu sodného ve vodě o koncentraci $200 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a teplotě $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ byl zaváděn kontinuálně do sprejové sušárny se souproudým proudem dusíku. Teplota nástřiku byla $200 \text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplota na výstupu cyklonu byla $120 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto bylo získáno 89 % amorfního risedronátu sodného (zbytek byl obsažen ve výstupním filtru). Takto připravený amorfni risedronát obsahoval 0,7 % hmotn. vody.

PATENTOVÉ NÁROKY

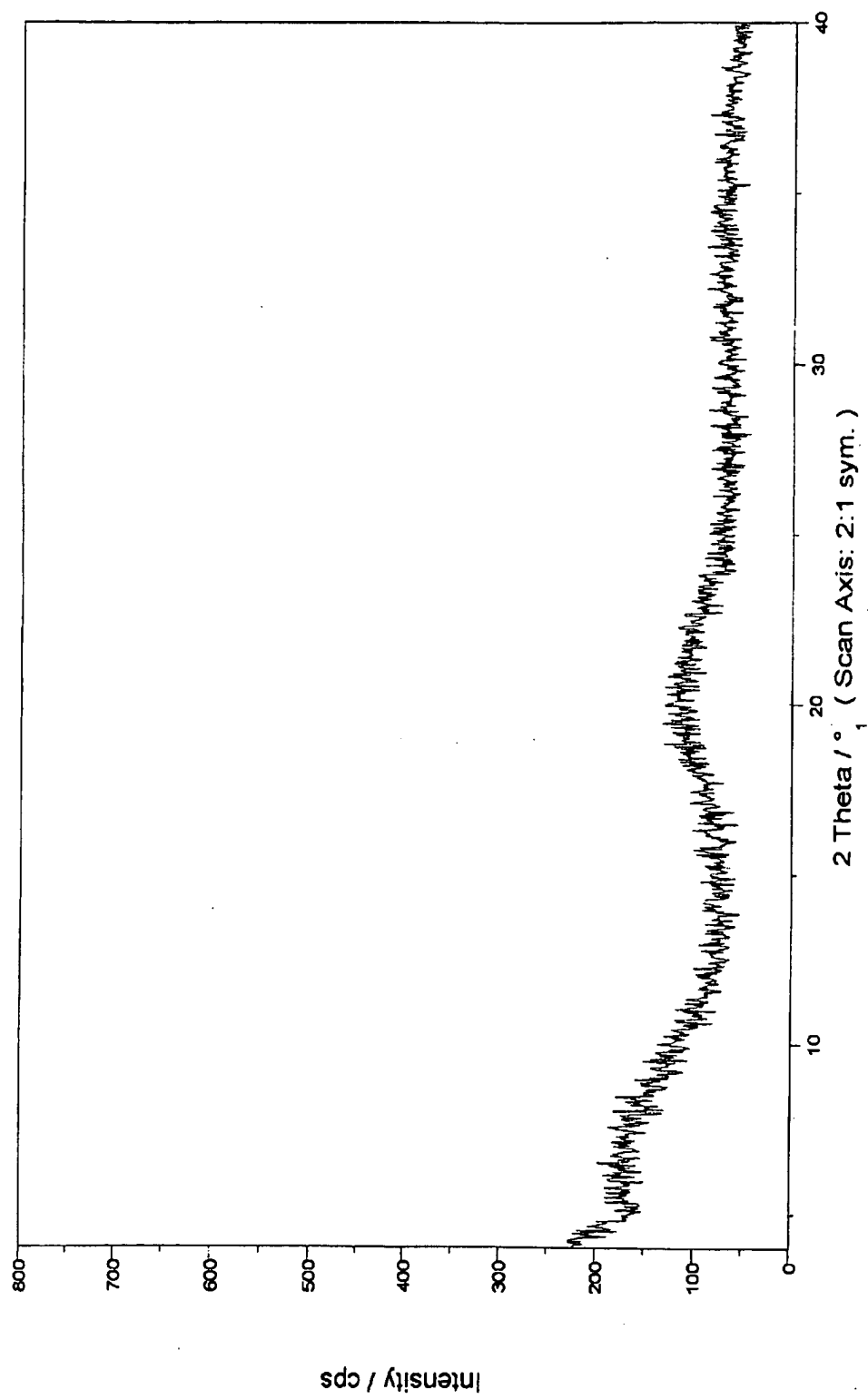
1. Způsob přípravy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v amorfnní formě, vyznačující se tím, že se roztok risedronátu sodného sprejově suší v proudu plynu.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se sprejově suší roztok risedronátu sodného o koncentraci 1 až 250 g/l ve vodě, popřípadě ve směsi vody s C1 až C4 alkoholy.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se roztok risedronátu před nástřikem do sušárny ohřeje na teplotu 20 až 100 °C.
4. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se sušení provádí při teplotě v oblasti vstupní trysky sušárny v rozmezí 70 až 220 °C.
5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že výstup plynů ze sprejové sušárny má teplotu 40 až 150 °C.
6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, vyznačující se tím, že teplota výstupních plynů ze sušárny je udržována v rozmezí 50 až 70 °C.
7. Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové připravitelná postupem podle nároku 6, jejíž obsah vody se pohybuje od 7 do 10 % hmotn.
8. Látka podle nároku 7, kde se obsah vody pohybuje od 9 do 10 % hmotn.
9. Léková forma, vyznačující se tím, že zahrnuje látku v amorfnní formě podle nároku 8 a alespoň jednu další farmaceuticky využitelnou látku.

Anotace

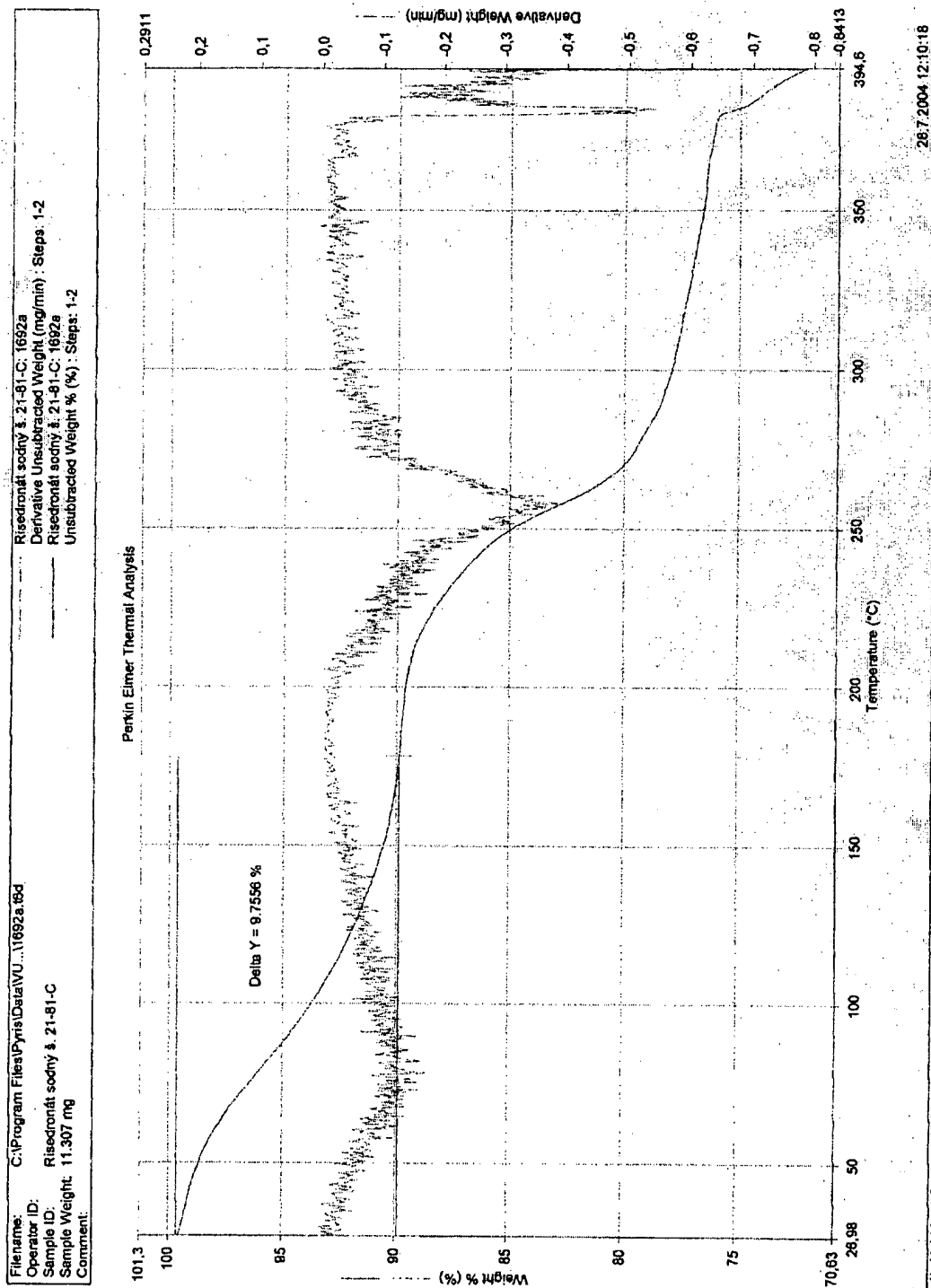
Název vynálezu: Způsob přípravy amorfni formy risedronátu monosodného

Postup přípravy amorfni formy mononosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové zejména s vyšším obsahem vody (9 až 10 % hmotn.) sprejovým sušením vodných a vodu obsahujících roztoků.

21-81-C



Obr. 1 X-Ray vzorku amorfni formy risedronátu sodného



Obr. 2

TGA analýza vzorku amorfni formy risedronátu sodného

CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

certifies herewith that
Zentiva, a.s., Praha, CZ

filed on August 12, 2004

an application of the invention – file No. **PV 2004-880**

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

(Round stamp:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

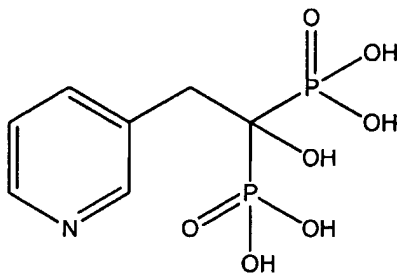
6

Prague, January 6, 2005

Method for preparing an amorphous form of risedronate monosodium

Technical Field

The invention concerns a process for preparing an amorphous form of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (formula I)



I

Background Art

Geminal bisphosphonates, such as for example salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (RISEDRONATE) or 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid (ALENDRONATE) have been used for already some time to treat bone diseases and for management of the metabolism of calcium.

Preparation of risedronic acid consists in the reaction of 3-pyridylacetic acid with phosphorous acid and phosphorus trichloride and subsequent hydrolysis of the resulting intermediates. A general method of this preparation of bisphosphonic acids was presented in JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) of Nissan Chemical Industries and in the article of W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Preparation of risedronate was presented in EP 186405 (1986) of Procter & Gamble.

Bisphosphonic acids are used in the form of various nontoxic and pharmaceutically acceptable esters, salts of alkali metals and alkaline-earth metals and their various hydrates. The form of the substance can have fundamental influence on its solubility and biological availability. The sodium and calcium salts are the preferred forms of risedronate.

3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid is used especially in the form of its monosodium salt (SODIUM RISEDRONATE). This salt, like a number of other geminal bisphosphonic acids and their salts, can form hydrates. So far, anhydrous crystalline form of monosodium 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate, its monohydrate and pentahemihydrate have been described, namely in Procter & Gamble's application WO 0156983 A2. Of the two mentioned hydrates, only the pentahemihydrate form is thermodynamically stable. The monohydrate spontaneously transforms to the stable pentahemihydrate.

The pentahemihydrate is prepared by forming a suspension of risedronic acid in water at about 60 °C, adjusting the pH of the suspension to 4.5 to 5 with sodium hydroxide, by adding isopropanol to the resulting solution at the same temperature, and by cooling gradually the resulting suspension. The temperature of formation of first crystals is important for producing pure hemipentahydrate, which is most preferably maintained at between 50 to 70 °C.

The monohydrate containing formulation, described in application WO 0156983, therefore, necessarily absorbs water from the environment and changes its composition. This can be a significant source of instability of this form.

CZ patent 293349 describes higher hydrates of the monosodium, di-sodium and tri-sodium salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid. It has turned out that these salts do not take in any additional water from the air and it can be assumed that a composition comprising them will be more stable than that comprising the earlier-described mixture of the monosodium salt mono- and pentahemihydrates. The pentahydrate form of the monosodium salt is described therein, inter alia. The pentahydrate is one of alternative solutions to the earlier-described hemipentahydrate. It is stable especially in the wet environment. This hydrate was prepared from a solution of the monosodium salt in water, which is poured at 80 °C into isopropanol, cooled to -7 to -10 °C.

Another solution is described in patent application WO 03/086355. The structure of the earlier-known hemipentahydrate was designated as polymorph A therein. The new crystalline form B, disclosed in this application, is the monohydrate; contrary to the earlier-known monohydrate, it is stable at normal conditions. In the invention, further crystalline forms C through H are also defined.

Methods of preparation of individual forms consist either in boiling a suspension of risedronic acid in a solution of sodium hydroxide in a mixture water-organic solvent, or in heating the monosodium salt to 100 to 200 °C, or in exposing the salt to wet atmosphere for longer periods of time.

All forms of the monosodium salt of risedronic acid, described so far, have been crystalline. However, it turns out in many cases relating to pharmaceutically active substances that an amorphous form is biologically more available. Because biological availability of salts of bisphosphonic acids is generally very low – the organism usually makes use of about 1 % of the total mass of the used active substance – it is desirable to find such forms that would have a larger utilizable portion.

According to our, not yet published, experience amorphous forms of sodium risedronate can be prepared by heating crystalline risedronate pentahydrate at a temperature above 60 °C for several hours, especially at 60 to 200 °C for 1 to 48 hours. Heating at 100 to 140 °C, especially at 130 °C, is preferable.

Said process makes use of drying the crystalline form and is relatively energy demanding. In larger layers during drying risedronate pentahydrate it is necessary to extend the drying or to agitate the mass during drying. An amorphous form containing 0 to 7 % by weight of water is prepared by said process.

Accordingly, the present invention relates to a new method for preparing an amorphous form of the monosodium salt of risedronic acid (or risedronate sodium), which is technologically less demanding and produces an amorphous substance having a higher water content.

Disclosure of Invention

The substance to which this invention relates – amorphous monosodium salt of risedronic acid – is termed amorphous risedronate throughout the specification.

The invention consists in a new method for preparing an amorphous form of risedronate. It has turned out that this form is stable at normal conditions and that it is suitable for

preparation of a pharmaceutical formulation. The amorphous form of risedronate can contain 0 to 10 % by weight of water. In a preferred embodiment it contains 7 to 10 % by weight of water, more preferably 9 to 10 % by weight of water, where the substance is more stable also in the wet environment.

For the amorphous risedronate having the higher water content it has been surprisingly found out that it can be prepared in the solid state and that it does not transform to the crystalline form upon storing.

The amorphous form is well characterized by the X-ray diffraction pattern, see Fig. 1, where one cannot observe any characteristics of the crystalline phase in the form of sharp maximums.

The amorphous form can be prepared by spray drying of an aqueous solution of risedronate sodium, or a solution of risedronate sodium in a mixed solvent wherein one of the components is water and the second one is a C1 to C4 alcohol. The solution may contain 1 to 250 g/l of risedronate sodium.

Drying can be carried out at temperatures in the range of 50 °C to 200 °C. Higher temperatures during drying are not detrimental and do not cause decomposition of the substance being dried, since the solution is exposed thereto for only a short period of time. In preparation of the amorphous form by drying the crystalline pentahydrate at higher temperatures partial decomposition occurs.

The feed nozzle of the drier can have a temperature of 70 to 220 °C and the gas outlet from the drier can have a temperature of 40 to 150 °C; preferably the temperature is maintained at 50 to 70 °C.

Preferably the solution of risedronate is heated to 20 to 100 °C before injecting into the drier.

The content of water in the amorphous form of risedronate sodium is determined by the TGA method and it depends on the temperature of drying and the solvent used and it has no influence on changes of characteristic spectra of the substance; it ranges from 0 to 10 % by weight, preferably from 7 to 10 % by weight, and most preferably from 9 to 10 % by weight.

These amorphous risedronates having the higher water content have the advantage of not being hygroscopic, thus avoiding necessity of being stored without access of air humidity.

Another aspect of the invention includes a pharmaceutical formulation containing amorphous risedronate.

Preferred pharmaceutical formulations for utilization of amorphous risedronate are oral formulations, especially in the form of tablets. Besides the active substance, suitable diluents, binders, disintegrants and glidants are used to prepare the tablet.

A composition that can be directly compressed is an extraordinarily advantageous combination, where a mixture of mannitol and microcrystalline cellulose plays the role of the diluent. This combination displays exceptional stability, especially in the wet environment.

A dosage form can contain 5 to 35 mg of the active substance, based on pure risedronic acid. Forms of 5 mg for once-a-day administration and 35 mg for once-a-week administration are the preferable ones.

Brief Description of Drawings

Figure 1 presents the X-ray diffraction pattern of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 2 presents the result of thermogravimetric analysis of amorphous risedronate according to the invention.

Examples

Example 1

A procedure of preparation of the amorphous form of risedronate sodium:

A solution of risedronate sodium in a mixture of 30 % of methanol and 70 % of water having the concentration $36 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ and temperature 25°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 100°C and that of the cyclone outlet was 50°C . 90% of amorphous risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder

was contained in the outlet filter of the drier). Thus prepared amorphous risedronate contained 9.7 % by weight of water.

Example 2

A solution of risedronate sodium in a mixture of 20 % of ethanol and 80 % of water having the concentration $40 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ and temperature 40°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 100°C and that of the cyclone outlet was 52°C . 93% of amorphous risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder was contained in the outlet filter of the drier). Thus prepared amorphous risedronate contained 9.3 % by weight of water.

Example 3

A solution of risedronate sodium in a mixture of 30 % of isopropanol and 70 % of water having the concentration $36 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ and temperature 25°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 100°C and that of the cyclone outlet was 54°C . 90% of amorphous risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder was contained in the outlet filter). Thus prepared amorphous risedronate contained 8 % by weight of water.

Example 4

A solution of risedronate sodium in water having the concentration $50 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ and temperature 25°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 150°C and that of the cyclone outlet was 60°C . 90% of amorphous risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder was contained in the outlet filter). Thus prepared amorphous risedronate contained 7.8 % by weight of water.

Example 5

A solution of risedronate sodium in water having the concentration $200 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ and temperature 60°C was continuously fed into a spray drier with concurrent stream of nitrogen. The feed temperature was 200°C and that of the cyclone outlet was 120°C . 89% of amorphous

risedronate sodium was obtained in this manner (the remainder was contained in the outlet filter). Thus prepared amorphous risedronate contained 0.7 % by weight of water.

C L A I M S

1. A method for preparing the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in an amorphous form, characterized in that a solution of risedronate sodium is spray dried in a stream of a gas.
2. The method according to claim 1, characterized in that the spray drying is applied to a solution of risedronate sodium having the concentration of 1 to 250 g/l in water, optionally in a mixture of water with a C1 to C4 alcohol.
3. The method according to claim 1 or 2, characterized in that the solution of risedronate is heated to 20 to 100 °C before being fed to the drier.
4. The method according to any of claims 1, 2 and 3, characterized in that the drying is carried at a temperature of the feed nozzle region of the drier ranging from 70 to 220 °C.
5. The method according to any of claims 1-4, characterized in that the gas outlet from the spray dryer has a temperature of 40 to 150 °C.
6. The method according to claim 4 or 5, characterized in that the temperature of the outlet gases from the drier is maintained at 50 to 70 °C.
7. The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid, obtainable by the method of claim 6, the water content of which ranges from 7 to 10 % by weight.
8. The substance according to claim 7, wherein the water content ranges from 9 to 10 % by weight.
9. A pharmaceutical formulation, characterized in that it comprises the substance in the amorphous form according to claim 8 and at least one other pharmaceutically utilizable substance.

Abstract

Title of Invention: Method for preparing an amorphous form of risedronate monosodium

A procedure for preparing an amorphous form of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid, especially with higher water contents (9-10 % by weight), by spray drying of aqueous and water-containing solutions.

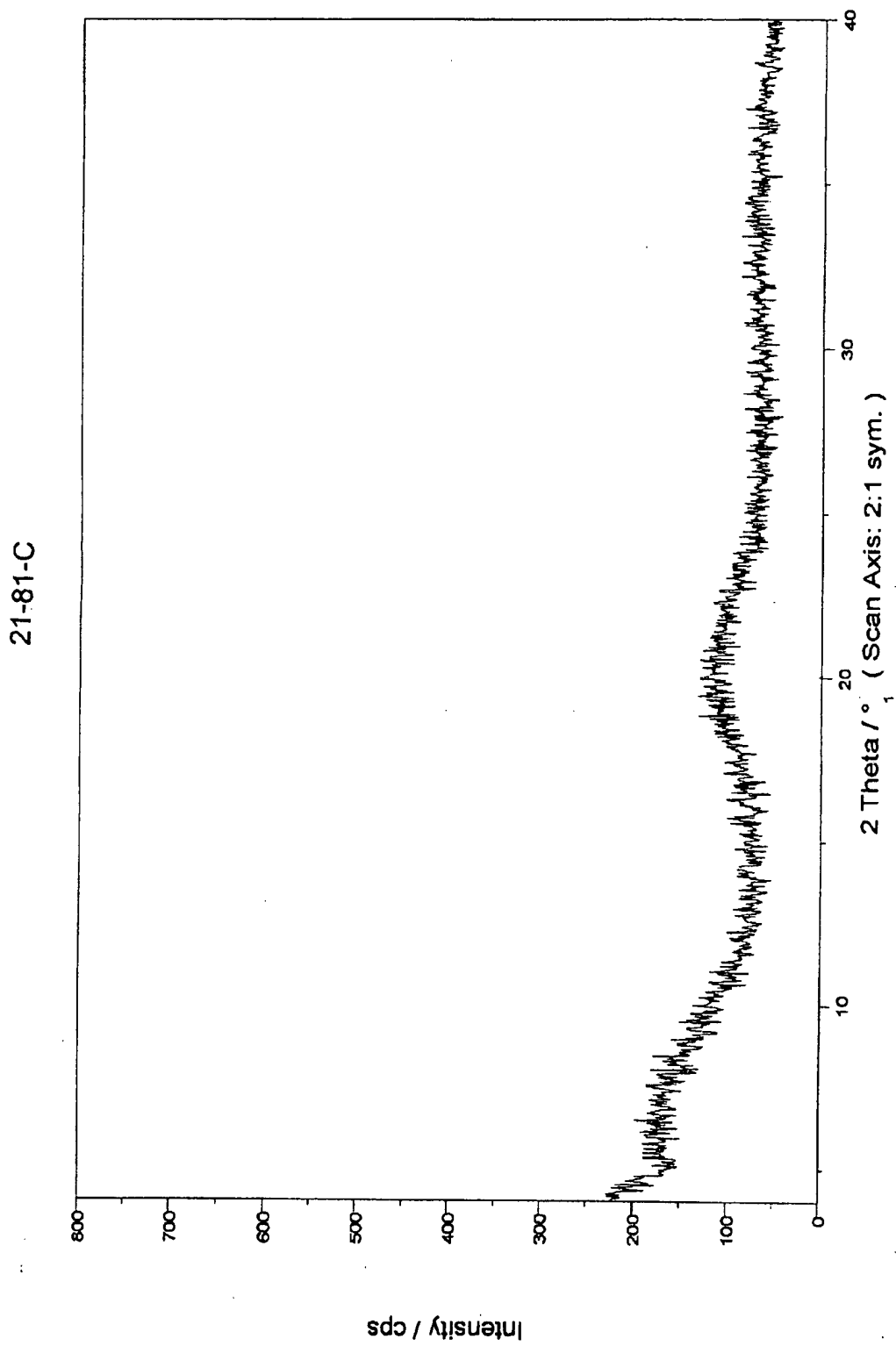


Fig. 1

X-Ray of a sample of amorphous form of risedronate sodium

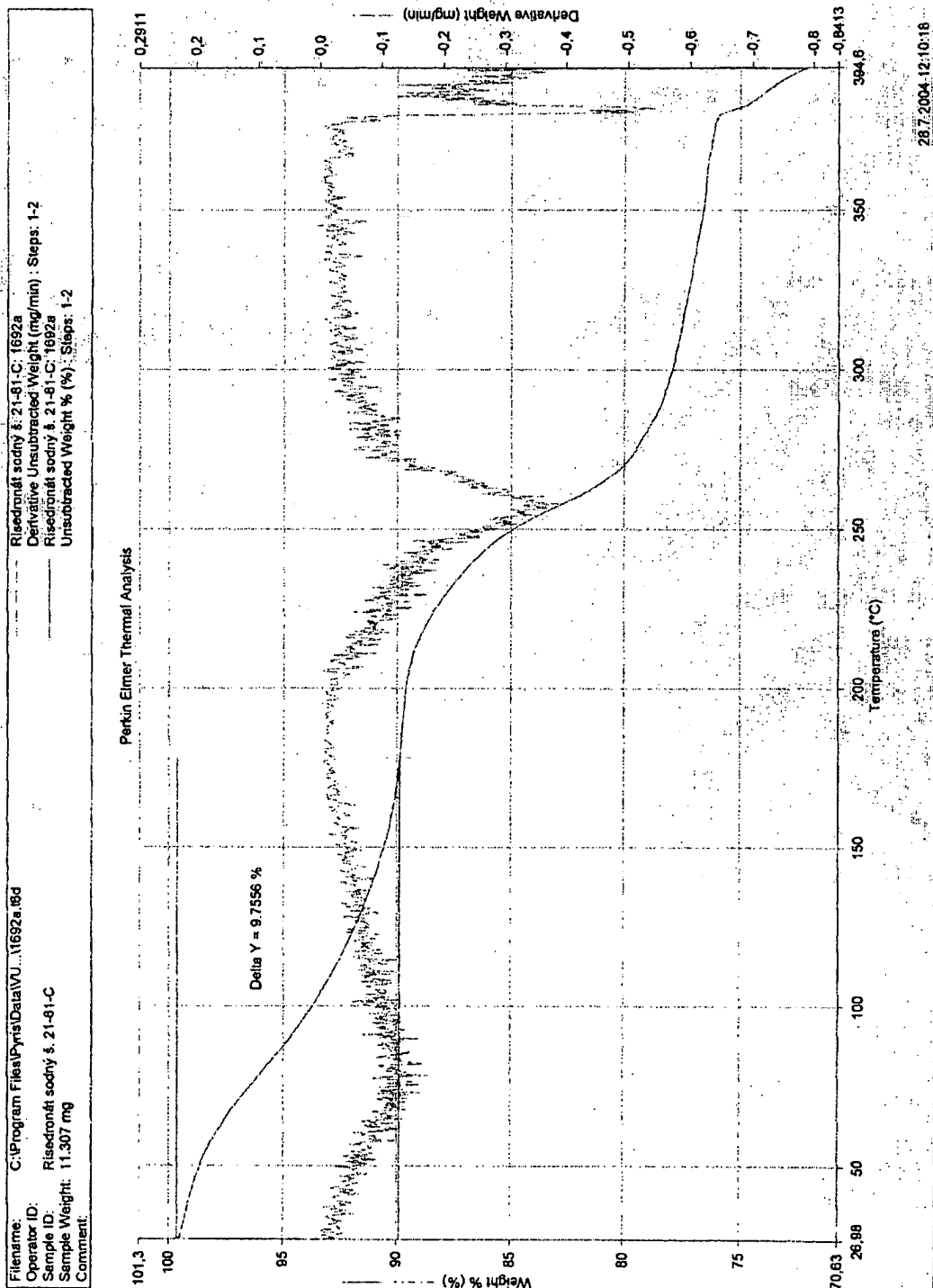
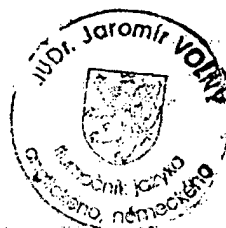


Fig. 2

TGA analysis of a sample of amorphous form of risedronate sodium



Ref. No. 4349 / 05

I, undersigned, certify by these presents, with reference to my status as the permanent sworn interpreter of the English language, appointed by the decree of the Ministry of Justice of the Czech Republic, dated November 5, 1985, Ref. No. ZT 1941/85, that the above is the true and exact translation of the Czech text of the annexed document.

Prague, February 17, 2005



JUDr. Jaromír Volný
Sworn interpreter